



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA
MARINA NACIONAL



**EFICACIA DE LA NIACINA/LAROPIRANT EN COMPARACION
CON EL BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON
HIPERTRIGLICERIDEMIA EN LA CLINICA DE “MARINA
NACIONAL” DEL ISSSTE**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

Incluir: SELLO DE LA
SEDE ACADÉMICA
(que diga "ISSSTE", la
Ciudad y Estado)

ANA LAURA NAVARRETE MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. ISAIÁS HERNÁNDEZ TORRES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA DE LA NIACINA/LAROPIPRAN EN COMPARACIÓN
CON EL BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON
HIPERTRIGLICERIDEMIA EN LA CLINICA DE “MARINA
NACIONAL” DEL ISSSTE**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

ANA LAURA NAVARRETE MARTÍNEZ

A U T O R I Z A C I O N E S :

DRA. MARIA LUISA VILLASEÑOR CASTILLO
DIRECTORA “MARINA NACIONAL”

DR. CARLOS EDUARDO CENTURIÓN VIGIL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR Y JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR “MARINA NACIONAL”

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
ASESOR DE TESIS
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

LIC. GABRIELA SANDOVAL MIRANDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA Y CAPACITACIÓN DEL ISSSTE.

**EFICACIA DE LA NIACINA/LAROPIPRANT EN COMPARACIÓN
CON EL BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON
HIPERTRIGLICERIDEMIA EN LA CLINICA DE
“MARINA NACIONAL” DEL ISSSTE**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

ANA LAURA NAVARRETE MARTÍNEZ

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GÓMEZ CLAVELINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Agradecimientos

La vida no siempre se deja abordar como nuestros planes se trazaron para hacerlo, se rehusa a dejarnos sentir que si no la hemos conquistado, al menos la tenemos bajo control, y sin embargo tantas veces resulta tan generosa que nos entrega una basta dotación de aliados que preparan el camino para poderlo recorrer de pie, e incluso cuando el camino no existe, están ellos para crearlo.

¿ Hay alguna forma de que en el mismo espacio para colocar a la primer persona a la que debo mi agradecimiento, aparezcan todos los que hicieron posible que llegara hasta el final de este primer recorrido hacia la meta que pretendo conquistar?

El lugar mas especial es para la mujer que lleva sobre su espalda el 100 por ciento del peso de mi existencia, del que me relevó para poder hacer mas ágil mi andar. Mamá, has cargado por completo mi residencia y los compromisos que fui adquiriendo a lo largo de ella, todo, buscando dejarme libre para cumplir y disfrutar de esta travesía, dejandome saborearla deliciosa, sin sentir el conocido dolor de hacer una especialidad, tu mérito es ahora infinitamente multiplicado, porque cargas en el mas noble silencio, tus años, tus dolores, y la crianza de ese pequeño ser divino, una parte de mi, una parte del hombre que amo, pero con latidos propios, producto de tantos eventos inimaginables, incluyendo un poco de azar, un mucho de amor... Gracias mami, con tu vida has pagado día a día desde que nací, para que yo logre estar donde estoy. Te amo.

Gracias e Gerardo, mi pareja, porque con él aprendí a levantarme de los mas hondos abismos que no había alcanzado a tocar... para dejarme después descansar en el calor de su compromiso que me deja acercarme mas fácilmente a ese estado, que me resulta natural definir como felicidad.

Gracias a Pelayo, mi conocido, por su paciencia infinita, su amistad inefable y su apoyo invaluable en los momentos mas críticos y difíciles, en los que si no hubiera estado, sólo me habría acompañado el frío interno de la soledad o el bullicio insoportable de mis intrincados demonios mentales. Contigo la residencia se ha convertido en una de las experiencias mas relajantes y emotivas de mi vida académica, incluso convertiste mi propia existencia en la mas divertida expresión física y mental de una carcajada de ecos infinitos. Te quiero tanto amigo...

Gracias a Monsesito, mi amiga, mi protectora íntima durante todo el primer año de mi residencia, y mi mejor amiga durante el resto de ella.

Gracias a mi Jefe de Enseñanza, Dr. Carlos Eduardo Centurión, por su condescendencia y apoyo, por su ecuanimidad para manejar todas las situaciones académicas y personales con la fineza de un hombre que solo benevolencia corre por sus venas.

Gracias al Dr. Isaías Hernández quien amablemente se ofreció como mi asesor de tesis, con casi una afable resignación, ante mi evidente extravío sobre lo que significaba hacer una

tesis. Gracias por su tiempo y por su siempre accesible y amable actitud para escucharnos y apoyarnos.

Gracias al Dr. Carlos Alfredo Narváez, porque fué él quien me inspiró a realizar el tema de mi tesis y me asesoró, junto con el Dr. Fernando Sánchez quien me proporcionó material para facilitarme los pasos hacia el punto que quería alcanzar.

Un agradecimiento muy especial, el Dr. Enrique Rojano, quien sin conocerme, me abrió su sapiencia, su trato amable y comprometidísimo, me entregó sin regateos su valioso tiempo para ayudarme con la parte mas importante de mi tesis. Dr. Rojano, estoy en deuda perpetua con usted.

Gracias a todos los que directa o indirectamente, con su respeto, aprecio, consejos, amistad o crítica contribuyeron a que este trabajo se realizara.

ÍNDICE

Agradecimientos

Marco Teórico

Dislipidemias

Colesterol y sus roles fisiológicos

Síntesis de Colesterol

Transporte de colesterol

Regulación de colesterol

Trastornos en el perfil lipídico

Tipos de Dislipidemias

Clasificación Clínica de las Dislipidemias

Hipercolesterolemia Poligénica

Hipercolesterolemia Familiar Combinada

Hipertrigliceridemia Familiar

Hiperlipidemia Familiar Combinada

Hipertrigliceridemia

Clasificación de Fredrickson para Hiperlipidemia

Fisiopatología

Epidemiología

Mortalidad/Morbilidad

Sexo

Edad

Presentación Clínica

Exploración Física

Dermatológico

Gastrointestinal

Oftalmológico

Neurológico

Causas

Genéticas

Metabólicas

Fármacos

Estudios de Laboratorio

Análisis de Lípidos

Determinación de Quilomicrones

Atención Médica

Clasificación Diagnóstica de Hipertrigliceridemia

Diagnóstico

Tratamiento

Dieta

Acidos Grasos Omega - 3

Actividad Física

Medicamentos

Fibratos

Niacina

Acidos Grasos Omega-3

Niacina (Ácido Nicotínico)

Niaspan

Dosis Para Adultos e Indicaciones

Interacciones con otros medicamentos

Efectos Adversos

Prevención

- Complicaciones
 - Pancreatitis
 - El Síndrome de Quilomicronemia
- Pronóstico
- Educación al Paciente

Planteamiento del Problema

Justificación

Objetivos

- Generales
- Particulares

Consideraciones Éticas

Metodología

- Tipo de estudio
- Población, Lugar y Tiempo de Estudio
- Criterios de Inclusión
- Criterios de Exclusión
- Criterios de Eliminación
- Tipo de Muestra y Tamaño de la Muestra
- Variables
- Procedimiento Para Captar la Información

Resultados

Análisis de Resultados

Conclusiones

Referencias Bibliográficas

MARCO TEÓRICO

Dislipidemias

La dislipidemia se define como una alteración en el metabolismo de los lípidos, tradicionalmente se asocia al colesterol total elevado (hipercolesterolemia), colesterol de baja densidad elevado (LDL), colesterol de alta densidad bajo (HDL) y aumento de los triglicéridos (hipertrigliceridemia) en sangre o plasma ¹ (Tierney 2006)

Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol HDL. Su aterogenicidad se debe, principalmente, a dos mecanismos: primero, al acúmulo en el plasma de partículas (como las lipoproteínas que contienen la apoproteína B) que tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de ateroma y segundo, a una concentración insuficiente de partículas (como las lipoproteínas de alta densidad) que protegen contra el desarrollo de la aterosclerosis. ³⁷

En nuestro país, las dislipidemias son uno de los factores determinantes de la aterosclerosis más frecuentes. ³⁸

Un meta-análisis reciente demostró en forma concluyente que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. ⁴⁰

Colesterol y sus roles fisiológicos

El colesterol es un lípido que se encuentra en todos los tejidos y en el plasma sanguíneo. Es un componente importante en la estructura y funcionamiento de las células y participa en la formación de ciertos tipos de hormonas y vitaminas (hormonas sexuales, aldosterona, cortisol y Vitamina D). Sin embargo, se convierte en un problema cuando sus niveles sobrepasan los límites considerados normales ² (Ganong 2010)

Síntesis de colesterol.

Aproximadamente dos tercios de la síntesis endógena de colesterol se realiza en el hígado a partir de acetil-coenzima A, mientras que un 30% se adquiere a través de la ingesta de alimentos que lo contienen, como carnes, leche, huevos y otros alimentos. ²

Transporte del colesterol

Para circular en la sangre, el colesterol se combina con proteínas llamadas lipoproteínas, cuya función es transportar el colesterol y los triglicéridos en la sangre.

Las lipoproteínas son macromoléculas que se sintetizan en el hígado y en el intestino. Están compuestas por un núcleo que consta de triglicéridos y éster de colesterol y una superficie donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas ³ (*Florez y cols., 2003*) Existen cuatro clases de lipoproteínas plasmáticas, que varían en densidad de acuerdo con la composición de componentes lipídicos y proteicos. Estas lipoproteínas pueden clasificarse en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las lipoproteínas de baja densidad (VLDL y LDL), transportan lípidos desde el hígado a los tejidos extrahepáticos como el tejido vascular, adiposo y muscular. Los quilomicrones, transportan los lípidos ingeridos en la dieta desde el intestino hacia el hígado y tejidos periféricos. En tanto, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) remueven y transportan colesterol desde los tejidos periféricos como los vasos sanguíneos, de regreso al hígado ² (*Ganong, 2010*).

La lipoproteína HDL generalmente conocida como “colesterol bueno”, arrastra el colesterol de las arterias al hígado para ser eliminado, transformándose así en un factor protector del organismo para evitar la acumulación de colesterol en células y arterias. La lipoproteína LDL, por el contrario, corresponde al denominado “colesterol malo”, por cuanto es responsable de su depósito en las arterias cuando los niveles plasmáticos de colesterol están sobre los valores normales ⁴ (*Goodman & Gilman 2009*)

Regulación del colesterol

La producción del colesterol es regulada directamente por la concentración del colesterol presente en las células. Una alta ingesta de colesterol por los alimentos conduce a una disminución neta de la producción endógena y viceversa.

Existen proteínas como el factor de transcripción SREBP, que detectan el colesterol intracelular. Estas proteínas son reguladoras, debido a que se asocian con factores de transcripción genética (SRE) que controlan los genes responsables de la síntesis de LDL y de la enzima 3-hidroxiacetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa), enzima responsable de la etapa limitante de la vía biosintética del colesterol.

A pesar que el colesterol es un componente importante en el cuerpo humano, cuando se encuentra sobre los niveles considerados fisiológicos, puede acumularse en las arterias lo que aumenta el riesgo de infartos, isquemias cerebrales y otras enfermedades cardiovasculares.

Los triglicéridos suministran la energía a los diferentes procesos metabólicos y son el principal reservorio de energía catabólica, también pequeñas cantidades forman las membranas de todas las células. Son buenos aislantes térmicos ⁵ (Harrison, 2009) Mexico: Interamericana; 1994 Los 3 ácidos grasos más comunes de los triglicéridos son:

- Ácido esteárico con 18 carbonos unidos a 1 molécula de glicerol.
- Ácido oleico con 18 carbonos unidos a 1 molécula de glicerol
- Ácido palmítico con 16 carbonos unidos a 1 molécula de glicerol

Los triglicéridos se absorben del intestino a la linfa, se dividen en monoglicéridos y ácidos grasos. Mientras atraviesan células epiteliales intestinales vuelven a formar moléculas de triglicéridos que entran a la linfa en forma de gotas dispersas llamadas quilomicrones, en la superficie externa de los quilomicrones se absorben apoproteína B que evita que se adhieran a las paredes de los vasos linfáticos.

Los ésteres de ácidos grasos y del alcohol glicerina se llaman acilglicéridos ó glicéridos, se les designa a veces como grasas neutras, cuando los 3 grupos hidroxilo de la glicerina se

hallan esterificados con ácidos grasos la estructura se llama triglicérido (triacilglicérido).

Los triglicéridos constituyen la familia más abundante de lípidos y los principales componentes de los lípidos de depósito o de reserva de las células animales y vegetales.

Hay muchos tipos de triglicéridos según la identidad y la posición de los ácidos grasos componentes, que esterifican la glicerina. Contiene una sola clase de ácido graso en las tres posiciones, reciben el nombre según el ácido graso que contienen:

Triglicéridos Simples. Como triestearilglicérido (triestearina), tripalmitilglicérido (tripalmitina) y trielcilglicérido (troleina)

Triglicéridos mixtos. Contiene dos ácidos grasos diferentes, A y B y pueden existir 6 formas isómeras diferentes como: BBA, AAB, ABA, ABB, BAA y BAB; un ejemplo de estos es el 1-palmitoil-diesterilglicérido (1-palmito-diestearina).

Colesterol. Su principal función es la formación de membrana celular además participa en la formación de hormonas corticoadrenales: progesterona, estrógenos, testosterona y de otras funciones menores ⁶ (Guyton, 2009). El colesterol es un alcohol esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno es un componente esencial de la membrana celular, es precursor de las hormonas esteroideas, ácidos biliares y de la vitamina D. Se sintetiza en casi todos los tejidos pero principalmente en el hígado, intestino, corteza suprarrenal y tejidos de la reproducción, es útil para el monitoreo de riesgo aterogénico y para determinar trastornos del metabolismo de los lípidos ⁶ (Guyton, 2009).

Fosfolípidos. Síntesis de estructuras celulares principalmente membranas. Aislante eléctrico para la vaina de mielina, que envuelve la fibra nerviosa. Interviene en el proceso de coagulación. Participa en reacciones químicas por medio de los radicales fosfato.

Quilomicrones. Formados también por los fosfolípidos y colesterol que se absorbe en tubo digestivo, de tal modo que los quilomicrones están formados por: 87 % de triglicéridos, 9% de fosfolípidos, 3% de colesterol y 1% de apoproteína B. Los quilomicrones ascienden por el conducto torácico y se vierten en la sangre venosa, en la confluencia de las venas yugulares y subclavia.

Trastornos en el perfil lipídico

Un perfil lipídico anormal constituye una condición patológica, que se caracteriza por una alteración del metabolismo lipídico que determina una concentración fuera del rango de normalidad de lípidos y proteínas en la sangre. La *dislipidemia* es uno de estos trastornos, en el cual se observa un aumento en las concentraciones de triglicéridos y/o colesterol plasmático, o bien un bajo nivel de HDL, los que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis.³⁵

Tipos de dislipidemias

Las dislipidemias pueden ser secundarias a una vida sedentaria, dietas con alto consumo de grasas o, a enfermedades como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cirrosis y alcoholismo. Se han descrito también algunas dislipidemias de origen genético y de transmisión familiar, las que constituyen una menor incidencia dentro del cuadro de las dislipidemias.

Clasificación Clínica de las Dislipidemias.

Hipercolesterolemia poligénica. Se encuentra colesterolemia con elevación moderada, en la fracción LDL >160 mg/dl que no presenta xantomias. El diagnóstico se establece cuando el paciente y por lo menos un familiar en primer grado tiene cifras de colesterol LDL >160 mg/dl.

Hipercolesterolemia familiar combinada. Se encuentra colesterolemia en la fracción LDL, como consecuencia de las mutaciones del gen receptor LDL ó de las apo-B que lleva un defecto en su catabolismo. Pueden existir también elevaciones discretas en VLDL y existen dos formas: heterocigotos y homocigotos.

Hipertrigliceridemia familiar. Se encuentran valores en sangre de triglicéridos mayores de 250 mg/dl, con valores de colesterol LDL normal o bajo. En pacientes diabéticos se encuentran niveles de colesterol HDL bajos.

Hiperlipidemia familiar combinada. Se puede manifestar con hipertensión, dislipidemia ó hiper-apobetalipoproteinemia, se establece el diagnóstico cuando se encuentra un patrón de lípidos cambiantes en una misma familia como: un integrante de la familia con hipertrigliceridemia, otro con mixta y otro con colesterolemia ¹ (Tieney 2006 y NOM, 2002).

HIPERTRIGLICERIDEMIA

La hipertrigliceridemia una condición en la cual los niveles de triglicéridos están elevados, es un trastorno común en nuestro país. A menudo es causado o agravado por la diabetes mellitus no controlada, la obesidad y los hábitos sedentarios, todos los cuales son más prevalentes en las sociedades industrializadas que en las naciones en desarrollo. En estudios epidemiológicos y de intervención, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria. ⁴²

La hiperlipidemia ha sido definido por la clasificación de Fredrickson, que se basa en una betacuantificación, un proceso que implica la ultracentrifugación seguido por electroforesis. ⁴¹

Clasificación de Fredrickson para Hiperlipidemia.

Tipo	Elevación de suero	Sinónimos	Incidencia	Lipoproteína de elevación
I	El colesterol y los triglicéridos	Hiperquilomicronemia	Muy rara	Los quilomicrones
IIa	Colesterol	Hipercolesterolemia	1/500	LDL *
IIb	El colesterol y los triglicéridos	Hiperlipidemia combinada	1/100	LDL, VLDL **
III	El colesterol y los triglicéridos	Disbetalipoproteinemia	1/10000	IDL ***
IV	Los triglicéridos	Hipertrigliceridemia	1/1000	VLDL
V	El colesterol y los triglicéridos	Hipertrigliceridemia mixta	Rara	VLDL, quilomicrones
* LDL (lipoproteína de baja densidad) *** IDL (lipoproteínas de densidad intermedia)			** VLDL (lipoproteína de muy baja densidad)	

El **tipo I** es una enfermedad rara caracterizada por un aumento grave de quilomicrones y mucho mas severa de triglicéridos, alcanzando siempre muy por encima de 1000 mg / dl y no es raro que el aumento de hasta 10.000 mg / dL o más. Está causada por mutaciones de uno u otro gen de la lipoproteína lipasa (LPL), lo cual es fundamental para el metabolismo de los quilomicrones y de los lípidos de muy baja densidad (VLDL). Estas mutaciones no parecen conferir un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica. Este hecho puede haber contribuido a la creencia infundada de que la hipertrigliceridemia no es un factor de riesgo para enfermedad aterosclerótica.

El **Tipo IIb** es la hiperlipidemia mixta clásica (niveles altos de colesterol y triglicéridos), causada por elevaciones en el colesterol LDL y VLDL.

El **Tipo III** se conoce como disbetalipoproteinemia. Típicamente, los pacientes con esta afección tienen niveles elevados de colesterol total y triglicéridos, y se confunden fácilmente con los pacientes con hiperlipidemia tipo IIb. Los pacientes con hiperlipidemia tipo III tienen elevaciones de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), un remanente de VLDL, y un riesgo significativo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria.

El **tipo IV** se caracteriza por elevaciones anormales de VLDL y los triglicéridos se encuentran casi siempre en menos de 1000 mg / dL. Los niveles séricos de colesterol son normales.

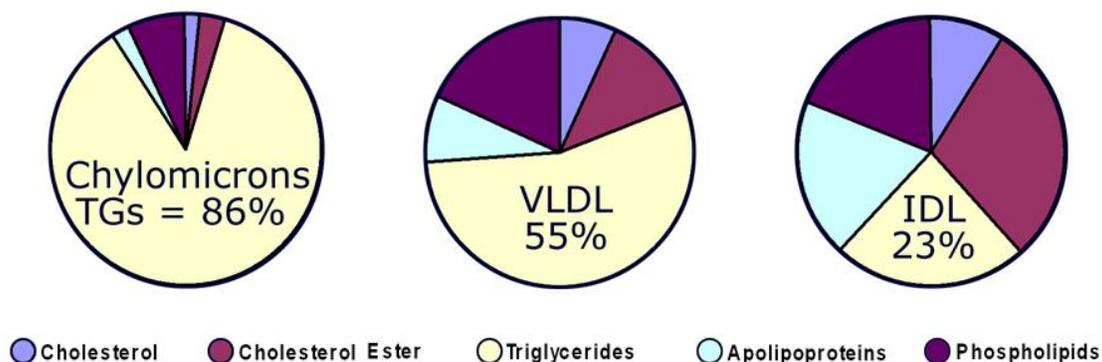
El **tipo V** se caracteriza por elevaciones de quilomicrones y VLDL. Los niveles de triglicéridos son invariablemente superior a 1000 mg / dl y los niveles de colesterol total están siempre elevados. El nivel de colesterol LDL suele ser bajo.

Fisiopatología

Los triglicéridos son grasas que consisten en 3 ácidos grasos unidos covalentemente a una molécula de glicerol. Los triglicéridos se sintetizan en el hígado o, en el caso de los derivados de fuentes dietéticas, son ingeridos por el hígado; posteriormente son transportados a lo largo de la circulación por lipoproteínas ricas en triglicéridos.

En peso seco, los triglicéridos constituyen aproximadamente el 86%, 55% y 23% de los quilomicrones, VLDL y IDL, respectivamente. Los triglicéridos están presentes en las LDL y lipoproteínas de alta densidad (HDL), pero en cantidades mucho más pequeñas de 10% o menos.

COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS PORCENTAJE EN MASA SECA



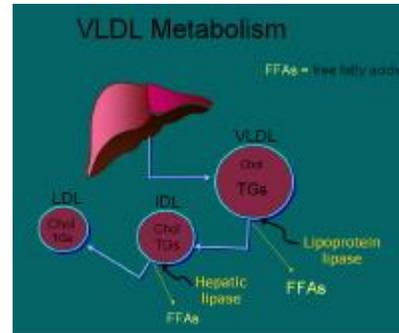
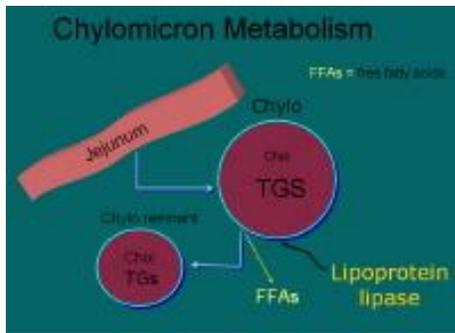
Las lipoproteínas ricas en triglicéridos provienen de 2 fuentes, a menudo descritas como las vías endógenas y exógenas. En la vía exógena, grasas en la dieta (triglicéridos) se hidrolizan a los ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos y se absorben, con colesterol, por las células intestinales. Entonces son reesterificados y se combinan con las apolipoproteínas y fosfolípidos para formar un quilomicron naciente, un proceso que requiere la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP). Las apolipoproteínas iniciales son las apolipoproteínas apo A, que son solubles y pueden transferir a las HDL, y las apolipoproteína B48, una apolipoproteínas estructural que no es removida durante el catabolismo del quilomicrón. Los quilomicrones entran en el plasma a través del conducto torácico, donde

adquieren otras dos apolipoproteínas solubles, apo C y apo E, de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Las VLDL son producidas por un procedimiento análogo al de la vía exógena. Los triglicéridos pueden derivar de la síntesis de novo de los ácidos grasos libres en el hígado o de la incorporación de remanentes de quilomicrones, VLDL o de los ácidos grasos libres del plasma.

Cualquier perturbación que causa aumento de la síntesis de los quilomicrones y / o de los VLDL o disminución de la descomposición de los productos metabólicos, provoca elevaciones en los niveles de triglicéridos. Esa perturbación puede ser tan común como en las transgresiones dietéticas, o tan inusual como una mutación genética de una enzima en la vía de metabolismo de los lípidos.

Los quilomicrones y las VLDL son inicialmente metabolizados por la lipoproteína lipasa (LPL), que hidroliza los triglicéridos, liberando ácidos grasos libres; estos ácidos grasos se almacenan en la grasa y el músculo. Con una actividad normal de la LPL, la vida media de los quilomicrones es de unos 10 minutos y de 9 horas para las VLDL. Debido al gran tamaño de los quilomicrones sin metabolizar, es poco probable que sean fagocitados por los macrófagos, que son los precursores de las células espumosas. Las células espumosas promueven la formación de la estría grasa, precursora de la placa aterosclerótica. La actividad de la LPL produce remanentes de quilomicrones que son lo suficientemente pequeños para tomar parte en el proceso aterosclerótico. Restos de quilomicrones son captados por el receptor de LDL o la proteína relacionada con el receptor LDL.⁷



Una vez que las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), han sido metabolizadas por la lipoproteína lipasa, los remanentes de VLDL en la forma de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) pueden ser metabolizados por la lipasa hepática, produciendo LDL, o pueden ser absorbidos por el receptor de LDL vía cualquier apolipoproteína B o E.

Los remanentes de las VLDL tienen 1 de 2 destinos: pueden ser metabolizados por la lipasa hepática, lo que reduce aún más los triglicéridos, produciendo LDL, o pueden ser absorbidos por el receptor de LDL a través de cualquiera apo B o apo E.

Los remanentes de las VLDL no sólo son pobres en triglicéridos, se han enriquecido con colesterol, adquirido de ésteres de colesterol de las HDL a través de la acción de la proteína transportadora del éster de colesterol (CETP), que facilita el intercambio de triglicéridos de las VLDL por el colesterol de las HDL. Si estas lipoproteínas son captadas por los macrófagos, la proteína transportadora del éster de colesterol da lugar a un aumento de la aterogénesis.

Los remanentes de quilomicrones, los remanentes de VLDL, VLDL y LDL son aterogénicas.⁴⁵

Epidemiología

La hipertrigliceridemia a nivel mundial, según la Tercera Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición (NHANES), reporta en los adultos de 20 años y más, una prevalencia de aproximadamente el 35% en hombres y 25% en las mujeres. Los niveles de triglicéridos en los hombres afroamericanos y las mujeres eran el 21% y 14%, respectivamente, el 40% y 35% en los hombres mexicano-americanos y mujeres, respectivamente, y en el 37% y 25% en los hombres blancos y mujeres estadounidenses, respectivamente.

La forma más severa de la hipertrigliceridemia, definida como un valor de triglicéridos en plasma superior a 2000 mg/dL, se estima que tiene una prevalencia de 1.8 casos por 10,000 adultos, con prevalencias más altas en pacientes con diabetes o alcoholismo. La deficiencia de LPL, ocurre en aproximadamente 1 caso por 1 millón; la frecuencia de la deficiencia de la apo C-II es aún más baja.

Mortalidad / morbilidad

La hipertrigliceridemia se correlaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente con los niveles de colesterol HDL bajos, y / o niveles de colesterol LDL elevado. Los ensayos clínicos aleatorios que utilizan medicamentos para bajar los triglicéridos han demostrado la disminución de eventos coronarios en las poblaciones tanto de prevención primaria y secundaria.

Elevaciones extremas de triglicéridos, por lo general muy por encima de 1000 mg / dL, pueden causar pancreatitis aguda y todas las secuelas de esa condición. En las directrices del NCEP ATP III se estipula que si los triglicéridos son ≥ 500 mg / dl, el tratamiento inicial debe ser bajar los niveles de triglicéridos para prevenir la pancreatitis. Sólo cuando el nivel de triglicéridos está por debajo de 500 mg/dL, se debe abordar la disminución de las LDL.

El síndrome de quilomicronemia^{43,44} es una condición a menudo no reconocida y menos grave que la pancreatitis, que generalmente es causada por los niveles de triglicéridos superiores a 1000 mg / dL. El dolor abdominal es el síntoma que mas frecuentemente se va a presentar, pero puede verse a veces dolor torácico y disnea. La amilasa y la lipasa están minimamente elevadas, si lo están. Los síntomas se resuelven cuando los niveles de triglicéridos disminuyen por debajo de 1000 mg/dL.

Sexo

En el estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study), un estudio observacional, longitudinal, la hipertrigliceridemia moderada (trigliceridos >200 mg/dL), tuvo una prevalencia mayor en hombres (18.6%) que en mujeres (4.2%).

Las mutaciones genéticas de la LPL y apo C-II, afecta por igual a hombres y mujeres.

Edad

Los triglicéridos aumentan poco a poco en los hombres hasta la edad de 50 años y luego descienden ligeramente. En las mujeres, siguen aumentando con la edad. La hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos > 150 mg / dL) es ligeramente más frecuente en los hombres que inician la cuarta década de la vida y las mujeres que comienzan a entrar a los 60 años de edad. La deficiencia de LPL y la de apo C-II, es causada por genes autosómicos recesivos homocigotos presentes en la concepción. Las manifestaciones de la deficiencia de LPL y apo C-II la (hipertrigliceridemia grave) por lo general se detectan en la infancia, aunque los defectos en la apo C-II, a veces, se presenta en la edad adulta temprana.

Presentación Clínica

La hipertrigliceridemia usualmente es asintomática hasta que los triglicéridos alcanzan niveles superiores a 1000-2000 mg/dL.

Una historia de episodios recurrentes de pancreatitis aguda es frecuente en pacientes con hipertrigliceridemia severa no controlada.^{46 47}

Los niveles de triglicéridos a menudo exceden los 5000 mg / dl al inicio de la pancreatitis.

La hipertrigliceridemia severa puede causar exantomas, que es una condición benigna.

Los pacientes con episodios recurrentes de dolor abdominal que son menos severos que de la pancreatitis aguda, pueden experimentar el síndrome de quilomicronemia.⁴⁸

- Estos pacientes usualmente tienen elevaciones de triglicéridos mayores de 2000 mg/dL al inicio de los síntomas y proporcionan una historia de episodios recurrentes de dolor abdominal, a veces acompañado de náusea, vómito o disnea.
- La pancreatitis no necesariamente está presente.
- El dolor comúnmente está localizado en epigastrio, pero puede presentarse en otras regiones incluyendo el pecho o la espalda.
- Estas presentaciones de la hiperquilomicronemia pueden ser confundidas con situaciones como síndromes miocárdicos agudos o cólico biliar.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Cuando los triglicéridos son menos de 1000 mg / dL, los hallazgos físicos son normales a menos que la condición subyacente sea una disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia tipo III. En esta condición, los xantomas palmares se puede discernir con poca frecuencia.

Cuando los triglicéridos son muy elevados y de forma masiva, los hallazgos físicos pueden estar ausentes, excepto en el examen del fondo de ojo. Aun así, los hallazgos físicos en pacientes con hipertrigliceridemia grave son variables, que van desde lo normal a uno o más de los siguientes resultados:

- **Dermatológico**

- *Xantomas eruptivos* (ver más abajo) se encuentran a veces cuando la elevación sostenida de triglicéridos ha sido muy por encima de 1000 mg / dL. Estos son pápulas de 1 a 3 mm de color amarillo sobre una base eritematosa. Son más prominentes en la espalda, las nalgas, el pecho y las extremidades proximales. Las lesiones son causadas por la acumulación de quilomicrones dentro de los macrófagos y desaparecen gradualmente cuando los triglicéridos se mantienen por debajo de 1000 mg / dL.



Xantomas eruptivos en la parte posterior de un paciente ingresado con un nivel de triglicéridos de 4600mg/dL y pancreatitis aguda.

- Los pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III) pueden tener **xantomas palmares** (pliegues amarillentos de las palmas de las manos). Este tipo de

xantoma se considera patognomónica de este trastorno. Xantomas tuberosos o tuberoeruptivo, que también pueden ocurrir en otras hiperlipidemias, pueden surgir en los codos, las rodillas o las nalgas.



- **Gastrointestinal**

- Si la **pancreatitis** o el síndrome de quilomicronemia está presente, el área epigástrica o el cuadrante superior derecho o izquierdo son sensibles a la palpación.
- **Hepatomegalia** y menos comúnmente, se puede apreciar **esplenomegalia**.

- **Oftalmología**

- Los niveles de triglicéridos de 4000 mg / dL o más, pueden causar una condición conocida como la **lipemia retiniana**, en la que el fondo de ojo revela que los vasos sanguíneos de la retina (y en ocasiones la retina) tienen un aspecto pálido, rosa, lechoso.

- **Neurológico:**

- Pérdida de la memoria. Se ha reportado la **demencia** y la depresión en pacientes con el síndrome de quilomicronemia.

CAUSAS

La hipertrigliceridemia tiene muchas causas, incluyendo síndromes familiares y genéticos, enfermedades metabólicas, y las drogas.

- **Causas genéticas:** Las alteraciones en la vía enzimática para el metabolismo de los quilomicrones son las causas genéticas más características de la hipertrigliceridemia. Sin embargo, aunque menos claramente definidos, los trastornos hereditarios son las causas más frecuentes de los niveles elevados de triglicéridos.
 - Hiperlipoproteinemia tipo I es la causa genética mejor caracterizada de la hipertrigliceridemia y es causada por una deficiencia o defecto en la enzima LPL o su cofactor, la apo C-II.
 - La LPL hidroliza los triglicéridos en los quilomicrones y VLDL, liberando ácidos grasos libres. La enzima se encuentra en las células endoteliales de los capilares y puede ser liberada al plasma por la heparina. La LPL es esencial para el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, transformándolos en sus respectivos remanentes. Apo C-II, una apolipoproteína presente en ambos quilomicrones y en las VLDL, actúa como un cofactor en la acción de la LPL.
 - La vía anterior se ve afectada por otros trastornos genéticos, especialmente la diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2, porque la LPL requiere insulina para su actividad plena.
 - Dos trastornos de los triglicéridos están genéticamente controlados, pero los mecanismos no están claramente definidos.
 - La hiperlipidemia familiar combinada es una enfermedad autosómica dominante caracterizada porque el paciente y sus familiares de primer grado que pueden tener elevaciones aisladas de triglicéridos o elevaciones de LDL-c, o ambos. El diagnóstico de la enfermedad en un paciente en particular requiere de una historia familiar de enfermedad

arterial coronaria (EAC) en 1 o más familiares de primer grado y una historia familiar de triglicéridos elevados, con o sin elevación de los niveles de LDL-c. El diagnóstico es importante para el pronóstico, el 10-20% de los pacientes con enfermedad coronaria prematura tienen hiperlipidemia familiar combinada.

- La hipertrigliceridemia familiar es también un rasgo autosómico dominante.⁹ Estos pacientes y sus familias presentan elevaciones aisladas de los triglicéridos y pueden tener un mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura.

- **Causas metabólicas**⁷

- **Diabetes:** La diabetes mellitus no controlada, tanto de tipo 1 y tipo 2, son una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia, y es a menudo severa en pacientes que presentan cetosis.

- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son deficientes en insulina, y la LPL es en gran medida ineficaz. El control de la diabetes mellitus en estos pacientes con insulina, restaura la función LPL, lo que reduce los niveles de triglicéridos y la restauración de control de la diabetes mellitus.

- En los pacientes con diabetes mellitus 2 no controlada e hiperinsulinemia, los triglicéridos están elevados por varias razones.

- (1) La LPL es menos efectiva en estados de resistencia a la insulina.

- (2) La sobreproducción de VLDL por el hígado es común en pacientes con diabetes que presentan sobrepeso.

(3) La diabetes mellitus es una de las condiciones que conducen a un metabolismo incompleto de VLDL, causando un aumento de VLDL remanente o IDL observado en disbetalipoproteinemia.

- **Obesidad:** Elevaciones leves a moderadas de triglicéridos son comunes en los pacientes obesos, en gran parte secundarios a la reducción de la eficacia de la LPL y la sobreproducción de VLDL.
- **Hipotiroidismo:** Esto es causa común de elevaciones de LDL-c, pero también puede conducir a la hiperlipidemia mixta o elevaciones aisladas de triglicéridos. Una menor actividad de la lipasa hepática disminuye el catabolismo de las VLDL remanentes. Al igual que con la diabetes mellitus, el hipotiroidismo no tratado puede causar disbetalipoproteinemia en pacientes homocigotos para apolipoproteína E-2.
- **Síndrome nefrótico:** Se cree que aumenta la síntesis hepática de VLDL y también puede disminuir el catabolismo de las LDL y las VLDL. Al igual que en el hipotiroidismo, niveles elevados de LDL-C son más comunes en esta condición, pero la hiperlipidemia mixta o las elevaciones aisladas de triglicéridos pueden ser observadas. Los niveles más altos de proteinuria se correlacionan con hiperlipidemia más grave.

- **Fármacos**⁹

- Altas dosis de diuréticos tiazídicos o clortalidona
- Dosis altas de agentes beta-bloqueadores adrenérgico, con exclusión de aquellos con actividad simpaticomimética intrínseca.
- Terapia oral de reemplazo con estrógenos sin oposición.
- Los anticonceptivos orales con alto contenido de estrógeno
- El tamoxifeno
- Los glucocorticoides
- Isotretinoína oral

- La terapia antirretroviral (incluyendo algunos inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos)
- Los antipsicóticos atípicos

- **Otras causas de hipertrigliceridemia**

- El alcohol: El exceso de alcohol y el consumo de una dieta alta en hidratos de carbono (> 60% de la ingesta calórica) son causas frecuentes de hipertrigliceridemia.
- Dietas altas en carbohidratos (> 60% de la ingesta calórica)
- La pancreatitis aguda: Puede causar elevaciones importantes de triglicéridos por mecanismos desconocidos. Sin embargo, con mucha más frecuencia, la hipertrigliceridemia grave es causa de la pancreatitis aguda. En los pacientes con pancreatitis aguda y triglicéridos mayores de 1000 mg /dL, es prudente no asumir que los triglicéridos son la causa de la pancreatitis. Otras causas, como la obstrucción de la vía biliar y el alcoholismo, deben ser considerados como posibles etiologías.
- En las pacientes que presentaron elevaciones de triglicéridos de ligero a moderada en estado no grávido, la hipertrigliceridemia (a veces grave) puede ocurrir. Estas pacientes deben ser monitoreados de cerca, sobre todo en el tercer trimestre. De hecho, simplemente en busca de la notación de laboratorio de: suero lipémico, en las pruebas de sangre de rutina durante el embarazo, se evitarán complicaciones inesperadas que resultan de la hipertrigliceridemia no reconocida y no tratada durante el embarazo.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

- **El análisis de lípidos**

- La elevación de los triglicéridos es determinado por un análisis de laboratorio directo del suero o plasma después de 10 a 12 horas de ayuno.
- Las VLDL se incrementan y los quilomicrones están ausentes cuando los niveles de triglicéridos están elevados pero por debajo de 1000 mg/dl. Si los niveles de triglicéridos están por encima de 1000 mg/dl, las VLDL y los quilomicrones están presentes normalmente.
- Si los triglicéridos están elevados, pero por debajo de 1000 mg/dL y el colesterol total esta elevado, la anomalía lipoproteica puede ser causada por
 - (1) elevación de las LDL y VLDL, que es hiperlipoproteinemia tipo IIb o mixto
 - (2) Incrementos en los remanentes de VLDL o IDL, que es la hiperlipidemia tipo III o disbetahiperlipoproteinemia.
- Los 2 trastornos pueden ser distinguidos por la obtención de un análisis directo de c-LDL, que está disponible en la mayoría de los laboratorios comerciales. Si el directo de c-LDL es significativamente menor que el calculado de LDL-c, es probable un diagnóstico de hiperlipoproteinemia tipo III.
- El único procedimiento fiable que distingue entre una hiperlipoproteinemia mixta (aumento del LDL-C y triglicéridos) y la hiperlipoproteinemia tipo III (mayor IDL) es la cuantificación beta. Este costoso análisis implica una ultracentrifugación seguido por electroforesis. Sin embargo, no importa que el diagnóstico se aplique a un paciente dado, el tratamiento es el mismo.

- **Determinación de quilomicrones**

- Si los niveles de triglicéridos son mayores a 1000 mg/dl y se debe confirmar la presencia de quilomicrones, la más simple y más rentable prueba consiste en la refrigeración durante la noche de un tubo colocado de forma vertical de plasma o suero.
- Si un sobrenadante cremoso se ve el día siguiente, los quilomicrones están presentes.
- Si el infranadante es turbio, los altos niveles de VLDL están presentes (tipo hiperlipidemia V).
- Si el infranadante es claro, el contenido de las VLDL es normal y la hipercolesterolemia tipo I (quilomicrones elevados solamente) debe sospecharse.

- **Hiperlipoproteinemia tipo I (hiperquilomicronemia pura)**

- Para hacer un diagnóstico definitivo de la hipercolesterolemia tipo I, la deficiencia de cualquiera de las LPL o de la apo C-II debe ser confirmada. La presencia de actividad de la LPL se puede medir en el plasma tras la administración de heparina por vía intravenosa (50 UI de heparina por kg de peso corporal) o por análisis de muestras de biopsia de tejido muscular o adiposo.
- Los defectos o la ausencia de la apo C-II debe ser determinado en un centro que realiza una de las 3 siguientes ensayos de lípidos: (1) electroforesis en gel, (2) radioinmunoensayo o (3) confirmación de que la LPL añadida al plasma del paciente no está activa.

ATENCIÓN MÉDICA

Clasificación diagnóstica de trigliceridemia. Después de realizar la medición de triglicéridos sanguíneos con ayuno de 8 a 12 h se clasifica según la ATP III.

- a) Normal: < 150 mg/dl.
- b) Trigliceridemia límite: 151 - 199 mg/dl.
- c) Trigliceridemia alto riesgo: 200 - 499 mg/dl
- d) Trigliceridemia de muy alto riesgo: > 500 mg/dl ⁷

DIAGNÓSTICO

La evaluación de un paciente con hipertrigliceridemia, incluye una historia clínica completa y detallada, buscando intencionadamente factores de riesgo cardiovascular, antecedentes familiares de esta patología, evaluación de la dieta y su actividad física (que no es lo mismo que ejercicio), exploración física completa, buscando la presencia de xantomas palmares, medición de lípidos sanguíneos mediante la toma de muestra de sangre con ayuno de 8 a 12 horas (Harrison 2009, Tierney 2006 y NOM 2002).

La tercera versión del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII), publicado en 2001, recomendó la medición de un perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos y colesterol HDL) al menos cada 5 años en adultos de 20 años o mayores. ⁷

Se recomienda la medición en todos los adultos que vivan en países con prevalencia alta de cardiopatía isquémica, sin embargo, se considera prioritaria su medición en sujetos con cardiopatía isquémica o cualquier enfermedad cardiovascular, en hipertensos, diabéticos, en sujetos con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura o en casos con xantoma, arco corneal o xantelasma. ³⁹

La NCEP-ATPIII recomienda la toma de un perfil de lípidos en todo caso que tenga un valor de colesterol > 200 mg/dL; para el resto de los individuos no se considera necesaria ninguna acción complementaria. En México, la prevalencia de niveles bajos de colesterol HDL es mayor a la descrita en otras poblaciones. Por ello, usar un punto de corte alto en la concentración de colesterol total, para decidir una segunda evaluación, resultará en la falla en la detección de individuos con colesterol LDL moderadamente elevado y/o con colesterol HDL bajo, condiciones que son comunes en nuestra población.³⁷

Se recomienda que todo sujeto adulto conozca su concentración de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL medidos en una muestra tomada después de un ayuno de 9 a 12 horas. La medición no debe ser practicada en personas que en las últimas seis semanas hubiesen sufrido un evento de estrés físico. Esto incluye enfermedades intercurrentes agudas, cirugía o pérdida de peso, debido a que las concentraciones en estas condiciones, serán menores que en condiciones habituales del paciente.

No se recomienda la medición durante el embarazo; ésta es justificable sólo en mujeres con hipertrigliceridemia detectada antes del embarazo (en especial si es de causa primaria o ha tenido episodios agudos de pancreatitis).

Con el fin de disminuir la variabilidad biológica en las mediciones, es recomendable que antes de tomar la muestra, el sujeto de estudio permanezca cinco minutos sentado (para evitar los efectos de la hemoconcentración) y la aplicación del torniquete debe ser menor a un minuto. Las muestras deben ser tomadas en tubos sin anticoagulante; si se mide en plasma se debe emplear EDTA como anticoagulante.

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología en 2004 presentó unas recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en las que se sugiere el uso de 150 mg/dL como punto de corte para el diagnóstico de hipertrigliceridemia. Esta recomendación es acorde con el ATP-III, el cual identificó a los triglicéridos como un factor de riesgo independiente. El punto de corte también fue aceptado por el consenso europeo 2003 quien antes reconocía como límite al valor de 180 mg/dL.

Los casos con niveles muy altos generalmente tienen una hiperlipidemia primaria y tienen como complicación potencial, el sufrir una pancreatitis. El 3.1% de los mexicanos tiene triglicéridos muy altos, porcentaje significativamente mayor a lo observado en caucásicos.³⁷

Si los triglicéridos son de 500 o superior, su tratamiento tiene prioridad sobre el tratamiento de las LDL para prevenir la pancreatitis, a menos que el paciente tenga un riesgo alto para un caso agudo de CAD, en cuyo caso debe ser considerado el tratamiento simultáneo de ambas condiciones.

Si las condiciones secundarias que están provocando el aumento en los niveles de triglicéridos no se puede ser tratada con éxito y los triglicéridos son 200-499 mg/dl, el colesterol no HDL-C (colesterol total - cHDL) se puede usar como el objetivo inicial de la utilización de medicamentos para reducir el colesterol LDL. El colesterol no-HDL-c es la suma del colesterol transportado por las lipoproteínas aterogénicas, LDL, VLDL y IDL. Los objetivos para los niveles de colesterol no HDL-C, son similares a los de LDL-c, dependen de los riesgos y son de 30 mg/dl más altos que los correspondientes LDL-C. La clasificación de c-LDL y no HDL-c es como sigue:

Clasificación	Objetivo de LDL,	No-HDL Meta,

		mg / dL	mg / dL
CHD * y equivalente de riesgo de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, y las siguientes:	10 años de riesgo de cardiopatía coronaria > 20%	<100	<130
Dos o más factores de riesgo y las siguientes:	Riesgo a 10 años <20%	<130	<160
	0-1 factor de riesgo	<160	<190
* Enfermedad coronaria			

Cuando se diagnostica la hipertrigliceridemia, las causas secundarias deben ser identificadas y controladas. Si el nivel de triglicéridos está por debajo de 500 mg/dL, se debe considerar medicamento para reducir los triglicéridos medicamento mientras que las causas secundarias se manejan. ⁵⁵

La importancia de la obesidad, el sedentarismo, la dieta rica en grasas, y la ingesta de grandes concentraciones de hidratos de carbono refinados no debe ser subestimada como causa de la hipertrigliceridemia grave. Se debe instituir un programa de ejercicio aeróbico y tonificación, con pérdida de peso progresiva. El manejo de la dieta puede reducir significativamente los niveles de triglicéridos y, en algunos casos, normalizarlos. ⁵⁵

TRATAMIENTO

El manejo inicial de la hipertrigliceridemia deberá incluir consejos sobre cambios en el estilo de vida (control del peso, incluyendo dieta y ejercicio, cesación del tabaquismo) y screening para síndrome metabólico y otras causas adquiridas (sobrepeso y obesidad, excesiva ingesta de alcohol, elevada ingesta de carbohidratos, tabaquismo) o secundarias (síndrome nefrótico, diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, medicamentos), determinar el perfil de riesgo cardiaco (factores de riesgo cardiaco y estratificarlos a diez años utilizando calculos de Framingham) y optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes ^{7 8}

DIETA

Consiste en reducir la ingestión de colesterol a menos de 300 mg/día, excepto en hipertrigliceridemia pura. Se plantea una reducción de la ingesta de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías y elevar por encima de uno la relación entre ácidos grasos no saturados y saturados.

The National Cholesterol Education Program recomienda un consumo de 55%-60% de proteínas de ingesta diaria, mientras que la grasa total y grasas saturadas no deben sobrepasar el 30% y 7% respectivamente (Yuan y cols., 2007).

Los pacientes con muy altos niveles de triglicéridos (mayor a 500 mg/dl) usualmente requieren drogas para el control de la misma sumado a los cambios en el estilo de vida. ³⁶

Los fibratos o la niacina son las drogas de primera línea de elección para el tratamiento en estos pacientes. ³⁵ El objetivo inicial es disminuir el riesgo de pancreatitis aguda, especialmente si lo niveles de triglicéridos es superior a 1000 mg/dl. En estos pacientes con niveles superiores a 1000 mg/dl se debería instaurar una dieta muy pobre en grasas (15% o menos de la ingesta calórica) y una reducción agresiva del peso corporal e iniciar tratamiento con una combinación de fibratos, niacina y/o omega 3 con el objetivo de obtener una meta de

menos de 500 mg/dl de triglicéridos.⁸

- La ingesta total de grasas debe ser restringida si esta intervención ayuda a la pérdida de peso. Si los niveles de triglicéridos son mayores a 1000 mg / dl, permitir no más del 10% del total de calorías de grasa por lo general disminuye los triglicéridos, con prontitud y de forma espectacular.
- La restricción de grasas es una espada de dos filos. La reducción de la ingesta de grasas provoca la necesaria pérdida de peso, y los triglicéridos por lo general mejora. Cuando los triglicéridos son muy elevados (> 1000 mg / dl), lo que sugiere deterioro de la actividad de la LPL o ausencia, una dieta baja en grasas disminuye la producción de quilomicrones y VLDL y aumenta el metabolismo de estas lipoproteínas ricas en triglicéridos.
- Por otro lado, en el marco de un peso normal y niveles moderadamente elevados de triglicéridos, un muy bajo contenido de grasa aumenta los triglicéridos y puede, además, disminuir los niveles de HDL-c. Los pacientes que son muy conformes y motivados pueden optar por seguir una dieta con la esperanza de mejorar sus niveles de colesterol. Si tienen una hiperlipidemia mixta, el LDL-c sin duda va a disminuir. Sin embargo, dicha dieta hará, en todo caso, provocar un mayor deterioro en el c-HDL y los triglicéridos. Si el paciente tiene una elevación de triglicéridos aislado y no baja de peso con la dieta, los triglicéridos pueden aumentar. En tales casos, la adición de una grasa saludable (monoinsaturados o poliinsaturados grasa) disminuye los triglicéridos, aumenta el HDL-c, y, a veces disminuye el LDL-c.
- En los casos en que la ingesta alimentaria de los productos de harina blanca y azúcar es importante, la restricción de hidratos de carbono simples y el aumento de fibra en la dieta son complementos importantes que pueden disminuir los triglicéridos sustancialmente.

- Grandes cantidades de zumo de fruta o del refresco no dietético puede aumentar los triglicéridos de forma espectacular.
- El alcohol debe ser eliminado o restringido a no más de 1 bebida alcohólica estándar por día.

Los ácidos grasos Omega-3 (N-3) ⁵⁴

- La clase de grasas poliinsaturadas conocidas como ácidos grasos omega-3 los son ácidos grasos, que se derivan principalmente de las grasas de pescados y algunos productos vegetales (semillas de lino), y tiene un impacto singular sobre los triglicéridos.
- En grandes cantidades (10 o más g / d) los ácidos grasos N-3 disminuyen los triglicéridos a niveles inferiores al 40% o más.
- Para alcanzar esta dosis, por lo general es necesario conseguir las cápsulas purificadas, pero algunos pacientes pueden preferir comer grandes cantidades de grasa de pescado. El pescado con mayor cantidad de los ácidos grasos N-3 son las sardinas, el arenque y la caballa, porciones diarias de 1 libra o más puede ser necesario.
- Si el aumento de peso se produce, la disminución de triglicéridos se verá comprometida.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física sostenida, especialmente el ejercicio aeróbico, puede tener un impacto dramático en los niveles de triglicéridos, y puede aumentar al colesterol HDL levemente.

La American Heart Association (AHA) recomienda 30-60 minutos de ejercicio aeróbico, la mayoría de los días de la semana y la tonificación durante 20-30 minutos dos veces por semana. Esta prescripción tiene beneficios sustanciales más allá de efectos en los lípidos de la siguiente manera:

- Reducción de peso
- Disminución de la resistencia a la insulina
- Disminución de la presión arterial
- Mejoría en el acondicionamiento cardiovascular

La reducción global en los episodios cardiovasculares agudos es también un posible beneficio del ejercicio regular.

La tonificación de los grupos de músculos grandes (abdomen, espalda, piernas, brazos) también mejora el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y disminuye los triglicéridos.

MEDICAMENTOS

Farmacoterapia

Tratamiento	Reducción de TGL (%)	Reducción de LDL-C (%)	Incremento de HDL-C (%)	Efectos adversos
Estatinas Atorvastatina 10-80 mg/d Fluvastatina 20-80 mg/d Lovastatina 10-80 mg/d Pravastatina 10-80 mg/d Rosuvastatina 5-20 mg/d Simvastatina 5-80 mg/d	20-40	18-55 de reducción	5-15	Miopatía, rabdomiólisis, elevación de enzimas hepáticas
Fibratos Fenofibrato 48-145 mg/d Gemfibrozil 1200 mg/d Bezafibrato 200- 600 mg/d	40-60	5-30 de incremento	15-25	Rabdomiólisis, especialmente con la combinación gemfibrozil/ estatinas
Niacina Niacina de liberación inmediata 0,5-2 g/d Niacina de liberación sostenida 250-750 mg/d	30-50	5-25 de reducción	20-30	Rubor cutáneo (flushing), peor control glucémico, elevación de enzimas hepáticas
Aceite de pescado (Omega 3) , 2-4 g/d de ácido eicopentaenoico y ácido docosahexaenoico	30-50	5-10 de incremento	5-10	Aliento a pescado, malestar abdominal

Tres clases de medicamentos son apropiados para el manejo de elevaciones importantes de los triglicéridos: los derivados del ácido fibrico, la niacina y los ácidos grasos omega-3. Las dosis altas de estatinas potentes (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina) logran disminuciones de triglicéridos hasta en un 50% aproximadamente.

En la actualidad, 4 fibratos se utilizan clínicamente, 2 están disponibles en los Estados Unidos, tanto en las formulaciones genéricas: gemfibrozil (Lopid) y fenofibrato (varias marcas comerciales). Bezafibrato y ciprofibrato, disponible en Europa y en otros lugares, no han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en EUA, aunque en México se comercializa el bezafibrato, fenofibrato, etofibrato, clofibrato, ciprofibrato y gemfibrozil.

FIBRATOS

Los fibratos son fármacos que estimulan al receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR α) en el hígado, reducen la secreción hepática de VLDL e incrementan la lipólisis de los triglicéridos del plasma. Reducen principalmente los TG plasmáticos entre un 10-40%. Generalmente son bien tolerados y sus reacciones adversas más probables incluyen alérgicas, astenia, impotencia sexual y alopecia; se han descrito casos de hepatitis y miositis con una baja incidencia ⁹ (Yuan y cols., 2007).

La mayor parte de los compuestos de ácido fibríco tienen efectos antiaterotrombóticos potenciales, incluso inhibición de la coagulación y aumento de la fibrinólisis.

Los efectos del ácido fibríco sobre las cifras de lipoproteínas difieren mucho, según sea el perfil inicial de las lipoproteínas, esto influye en la presencia o ausencia de una lipoproteinemia genética, en las influencias ambientales relacionadas a esta enfermedad y en los fármacos utilizados para esta. Los pacientes con disbetalipoproteinemia están entre los que tienen una mejor capacidad de respuesta a los fibratos. Con los fibratos disminuyen las concentraciones de triglicéridos y colesterol y los xantomas tuberosos eruptivos y palmáres pueden llegar a tener una regresión completa. ³⁵

Los fibratos son los mejores medicamentos para tratar hipertrigliceridemia grave y el síndrome de quilomicronemia. ⁴ (Goodman y Gilman, 2009)

Los fibratos se absorben con rapidez y eficacia más de 90% cuando se administran con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el transcurso de 1 a 4 h y más de 95% están unidos a proteína plasmática (albúmina). El fármaco está distribuido en todo el organismo, las concentraciones en el hígado, el riñón y en los intestinos exceden las plasmáticas. Los fibratos se excretan como conjugados glucurónidos; 60 a 90% de una dosis vía oral se excretan por la orina y en menores cantidades por las heces. La excreción de los fibratos está alterada en sujetos con insuficiencia renal y por lo tanto en estos pacientes está contraindicado utilizarlos ^{1,4} (*Goodman & Gilman 2009*, Tierney 2006)

Bezafibrato

El tratamiento con este principio activo manifiesta una clara disminución de la concentración de triglicéridos en suero. Dependiendo del tipo de patología y de la duración del tratamiento la disminución oscila entre el 27 y el 58%.

Los fibratos producen efectos adversos de distintos tipos, fundamentalmente gastrointestinales, así como erupciones, colelitiasis y en los casos de insuficiencia renal, los fibratos pueden acumularse en sangre y producir una miositis potencialmente seria.

La dosis efectiva mínima es de 200 mg cada 24 horas, hasta 600 mg cada 24 horas.⁷²

Una nueva formulación, el fenofibrato, conocido como ácido fenofibrato (Trilipix) ha sido aprobado por la FDA con una indicación específica para su uso junto con una estatina en pacientes con dislipidemia mixta.^{49,50}

Cuando los fibratos se combinan con una estatina, la asociación no es tan segura cuando lo hacen con gemfibrozilo, como cuando se asocia con el fenofibrato. Siempre que sea posible, el fenofibrato se debe de preferir utilizar en los pacientes que estén siendo tratados con una estatina.^{51,52}

Una revisión de gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato y describe sus efectos beneficiosos en los lípidos y la asociación de estos fármacos con la reducción de la morbimortalidad coronaria (aunque no fue encontrado de manera sustancial en la mortalidad total).^{43, 53}

Los ensayos clínicos han demostrado que algunos fibratos pueden provocar aumentos reversibles en los niveles de creatinina en suero, pero o bien no tienen impacto en o solo disminuyen ligeramente la excreción de albúmina.^{56, 57} Por otra parte, el riñón es la principal vía para la eliminación de la mayoría de los fibratos, y está indicado reducir la dosis en casos de que haya una reducción en la depuración de creatinina. La vida media del gemfibrozilo es independiente de la función renal, y es el fármaco de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica.⁵⁸

El fenofibrato se ha comercializado en los Estados Unidos bajo múltiples marcas, cada uno con diferentes dosis; el fenofibrato genérico también está disponible en diferentes dosis en México. Además, actualmente se producen formulaciones de fenofibrato micronizado y no micronizado. Todos los fabricantes ofrecen pastillas de fenofibrato de alta y baja dosis. La dosis estándar para los adultos es siempre superior a 100 mg/día, dosis más bajas están indicadas para pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina <80). Los fibratos están contraindicados en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30mg/24 hrs. La formulación conocida como ácido fenofíbrico (Trilipix) ha sido aprobado por la FDA para su uso con una estatina en la dislipidemia mixta. Actualmente, desde marzo 30 de 2010, la FDA aprobó la asociación de ácido fenofíbrico con rosuvastatina, con el nombre de CERTRIAD.⁵⁹

NIACINA

La Niacina fue el fármaco desarrollado para la disminución de los lípidos.³⁵ Reduce la producción y secreción hepática de VLDL, y por consiguiente, la producción de LDL. El efecto biológico dura 4 horas, seguido de un efecto rebote con aumento de ácidos grasos libres, por lo que debe administrarse constantemente.

Son frecuentes las reacciones adversas como prurito, erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales e incremento de ácido úrico.

La niacina disminuye los niveles de triglicéridos en 30 a 50%, eleva el colesterol de alta densidad (HDL) en 20 a 30%, y disminuye el colesterol de baja densidad en 5 a 25%. La niacina no es tan potente para disminuir los niveles de triglicéridos como lo son los fibratos, sin embargo es más efectiva para elevar los niveles de HDL.

La preocupación por el empeoramiento del control glucémico puede limitar el uso de niacina en pacientes con diabetes. Sin embargo, existen estudios en pacientes que tomaban niacina a dosis hipolipemientes, demostraron que la niacina es beneficiosa sin afectar significativamente el control glucémico.¹⁰

Altas dosis de niacina (vitamina B-3; 1500 o más mg/Día) disminuyen los niveles de triglicéridos por lo menos un 40% y puede aumentar el c-HDL en un 40% o más. La niacina es confiable y reduce significativamente los niveles de c-LDL, lo que no hacen altas dosis de medicamentos para disminuir los triglicéridos. En el estudio Coronary Drug Project, la niacina, en comparación con el placebo, logra la reducción de eventos coronarios.⁶⁰

La niacina tiene múltiples efectos adversos, el más grave de ellos, es la hepatitis química. Sin embargo, a dosis de 1,5-2 g / día, las complicaciones son inusuales. La Niacina de liberación prolongada es más hepatotóxica que la niacina de liberación inmediata, pero se tolera mejor.⁶¹ El enrojecimiento facial, el prurito, sensación de picazón y el salpullido son efectos adversos esperados de la niacina, pero son menos comunes que en las formulaciones de

acción prolongada.⁶² Estos síntomas son bastante molestos, pero no ponen en peligro la vida y pueden ser minimizados dividiendo las tableta, iniciando a dosis bajar, y aumentarla lentamente. El cambio de una dosis de niacina de liberación inmediata a una dosis igual pero de niacina de liberación prolongada ha sido reportado como causante de hepatotoxicidad grave.

⁶¹ La Niacinamida, también llamada vitamina B-3, no tiene efectos reductores de lípidos.

Los ácidos grasos Omega-3 son atractivos por su bajo riesgo de efectos adversos sin interacciones importantes con otros medicamentos. En dosis muy altas (4 o más g/d), los triglicéridos logran reducirse.⁵⁴ El impacto de los aceites de pescado para reducir los triglicéridos es totalmente dependiente del contenido de ácidos grasos omega-3, y, por lo tanto, el número de cápsulas requerido para una dosis total de 4 g/día requiere la determinar el contenido de eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) por cápsula. El contador de las concentraciones de ácidos grasos omega-3, puede permitir variaciones de aproximadamente 0,4 g hasta 1,0 g de EPA + DHA por cápsula. Por lo tanto, una dosis mínima de 4 g de ácidos grasos omega-3 puede requerir más de 8 cápsulas por día.⁶³

Una cápsula de aceite de pescado para prescripción ha sido aprobado por la FDA para niveles de triglicéridos superiores a 400 mg/dL. Originalmente llamado Omacor, pasó a llamarse Lovaza en 2007. Una cápsula de 1 gramo contiene aproximadamente 465 mg de EPA y 375 mg de DHA. Las dosis altas de aceite de pescado aumenta el C-LDL, el impacto en los niveles de HDL-c es variable. El coste es sustancialmente mayor que el de aceite de pescado de venta en mostrador y generalmente no está cubierto por las compañías de seguros.

Para los pacientes con hiperlipidemias mixtas (elevaciones tanto de c-LDL y triglicéridos), una dosis moderada de un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) puede ser apropiado si la cantidad de triglicéridos que se desea reducir es sólo un 20%. Las dosis máximas de las estatinas más fuertes (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o cerivastatina) reducen los triglicéridos un 40%, pero estas dosis no son apropiadas a menos que el c-LDL sea al menos un 30% por encima de el nivel deseado.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina o colestipol) suelen elevar los niveles de triglicéridos y no son una terapia apropiada para la hipertrigliceridemia. Sin embargo, en pacientes con una hiperlipidemia mixta, las resinas pueden combinarse con niacina o un fibrato.

Los pacientes con el síndrome metabólico son a menudo tratados con metformina, que mejora los niveles de glucosa en ayunas, y causa frecuente una modesta pérdida de peso, y puede reducir los niveles de triglicéridos en suero que oscila entre un 15 y un 26%.

NIACINA (ACIDO NICOTÍNICO)

Por lo menos 1,5 gramos al día pueden disminuir los triglicéridos hasta un 50%. Se pueden lograr incrementos en el colesterol HDL del 30% o más, particularmente a altas dosis. El c-LDL se reducirá en un 15-25%. La niacina cuesta menos que cualquier otra terapia hipolipemiente.⁶⁴ Por razones que no se entienden claramente, cambiar de marca durante el tratamiento tiene más probabilidades de causar hepatotoxicidad, que se relaciona más con aquella que es de liberación prolongada que con la de liberación inmediata, y aunque puede haber un aumento en la resistencia a la insulina, es un medicamento útil en pacientes con diabetes tipo 2.⁶⁵

Niacina (Niaspan en México)

Es más hepatotóxico que la niacina de liberación inmediata. Se recomienda exhaustivamente a los pacientes evitar cambios en las formulaciones o de las marcas durante el tratamiento. La niacina está disponible para su venta libre o con receta. Las marcas de venta sin receta cuestan menos, pero sólo deben ser recomendada las de fabricantes de confianza. Niaspan es la formulación de venta libre en México disponibles en tabletas de 500 mg, 750 mg, y de 1000 mg.

Niacina (Niacor y Nicolar) No disponibles en México

Es menos hepatotóxico que la niacina de liberación prolongada,⁶⁶ pero menos tolerado por los pacientes, ya que produce rubicundez facial mediada por prostaglandinas, picazón y salpullido. La terapia comienza con una dosis baja, como 100 mg tres veces al día para, y se incrementa gradualmente durante varias semanas lo que le permitirá a algunos pacientes irse adaptando a los efectos adversos. A dosis altas (4-6 g/d), es menos hepatotóxico que la niacina de liberación prolongada. El cambio de la formulación a dosis elevadas puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.

Dosis Para Adultos e Indicaciones

Tableta

- 25mg
- 50mg
- 100mg
- 250mg
- 500mg

Comprimidos de liberación prolongada

- 500mg
- 750mg
- 1000mg

Hiperlipidemia

Liberación inmediata: 1 a 2 gr via oral tres veces al día, no más de 6 g/día

Liberación prolongada: No más de 1 a 2 g/día

Comenzar en los 500 mg por dosis; un AINE disminuirá los síntomas provocados por el barrido de prostaglandinas.

Interacciones con otros medicamentos.

Graves.

- | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| • atorvastatina | • fluvastatina | • pravastatina |
| • cerivastatina | • lovastatina | • rosuvastatina |
| | • pitavastatina | • simvastatina |

Significativo (vigilar de cerca)

- azitromicina
- colestiramina
- claritromicina
- diritromicina
- eritromicina base
- eritromicina etilsuccinato
- eritromicina lactobionato

Menor

- amikacina
- amoxicilina
- ampicilina
- aztreonam
- carbamazepina
- cefaclor
- cefadroxilo
- cefamandol
- cefazolina
- cefdinir
- cefepima
- cefixima
- cefoperazona
- cefotaxima
- cefotetan
- cefoxitina
- cefpiroma
- cefpodoxima
- cefprozil
- ceftazidima
- ceftibuteno
- ceftizoxima
- ceftriaxona
- cefuroxima
- cefalexina
- cefalotina
- cloranfenicol
- cromo
- clindamicina
- cloxacilina
- colestipol
- dapsona
- dicloxacilina
- doxiciclina
- ertapenem
- fosfomicina
- gatifloxacina
- gentamicina
- imipenem/
cilastatina
- isoniazida
- kanamicina
- levofloxacino
- linezolid
- limeciclina
- meropenem
- metronidazol
- mezlocilina
- minociclina
- moxifloxacino
- nafcilina
- ácido nalidíxico
- neomicina
- netilmicina
- nicotina
- nitrofurantoína
- norfloxacina
- ofloxacina
- oxacilina
- oxitetraciclina
- paromomicina
- penicilinaG
acuosa
- penicilina VK
- piperacilina
- espectinomicina
- estreptomicina
- sulfadiazina
- sulfametoxazol
- sulfisoxazol
- teicoplanina
- tetraciclina
- ticarcilina
- tobramicina
- trimetafán
- trimetoprim
- vancomicina

Efectos adversos

> 10%

Incremento reversible de aminotransferasa en el suero (52%)

Rubicundez facial (> 50%) menor incidencia con los productos de liberación prolongada

Prurito, erupción (12%)

Diarrea (11.6%)

Dolor de cabeza (04.11%)^{62, 67}

1 al 10%

El dolor abdominal

Dispepsia

Náusea

Vómitos

Frecuencia no definida

Arritmias

Hipotensión postural

Necrosis hepática, hepatotoxicidad (aumento de la incidencia con los productos de liberación prolongada)

Rabdomiólisis

Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Disfunción hepática, úlcera péptica activa, hipotensión severa, sangrado arterial

Elevación sérica persistente e inexplicable de las aminotransferasas

NIACINA/LAROPIPRANT

Este es un nuevo medicamento, combinación de niacina y laropiprant. En estudios clínicos en los que se incluyeron a más de 4.700 pacientes, la asociación de niacina y laropiprant redujo el colesterol LDL, elevó el colesterol y disminuyó los triglicéridos.⁷⁰ En un estudio con Cordaptive 2 g (dos comprimidos de 1 gramo) coadministrado con simvastatina (agrupados en 20 mg o 40 mg de dosis), redujo el C-LDL en un 48 por ciento, aumentó el HDL en un 28 por ciento, y redujo los niveles de triglicéridos en un 33 por ciento después de 12 semanas de tratamiento. Los valores altos de C-LDL, los valores bajos de C-HDL y los valores elevados de triglicéridos son factores de riesgo asociados al infarto de miocardio e ictus.

La asociación de niacina y laropiprant está aprobada para el tratamiento de la dislipidemia, en particular en pacientes con dislipidemia mixta combinada (caracterizada por unas concentraciones elevadas de colesterol LDL y de triglicéridos y por unas concentraciones bajas de colesterol HDL) y en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar). Debe utilizarse en los pacientes en asociación con estatinas cuando los efectos reductores del colesterol de la monoterapia con estatinas sean insuficientes. La asociación de niacina y laropiprant sólo puede utilizarse en monoterapia en pacientes en los que las estatinas se consideren inadecuadas o no se toleren.⁷²

Cuando se añadió al tratamiento con estatinas o en monoterapia, la asociación de niacina y laropiprant 2g/40 mg produjo mejorías significativas de las concentraciones de C-LDL, C-HDL y triglicéridos cuando se administró durante 24 semanas. Se inició el estudio con una dosis de 1g diario de la asociación de niacina y laropiprant (comprimidos de 1g/20mg); en la semana 4 se aumentó la dosis diaria de la asociación de niacina y laropiprant hasta la dosis de mantenimiento de 2 g (2 comprimidos de 1 g/20 mg) durante las 20 semanas restantes del estudio. Entre las semanas 12 y 24 del estudio, la dosis diaria de 2 g de la asociación de niacina y laropiprant redujo de forma significativa la concentración de C-LDL (-18 por ciento), aumentó la concentración de C-HDL (20 por ciento) y disminuyó la concentración de triglicéridos (-26 por ciento) en comparación con el placebo.⁷⁰

Cuando se administró una dosis de 2 g de la asociación de niacina y laropirant junto con simvastatina (datos combinados de las dosis de 20 mg y 40 mg), la concentración de C-LDL disminuyó en un 48 por ciento, la concentración de C-HDL aumentó en un 28 por ciento y la concentración de triglicéridos disminuyó en un 33 por ciento después de 12 semanas de tratamiento.

El rubor con la asociación de niacina y laropirant fue significativamente menor que con niacina de liberación retardada ⁷⁰

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron la asociación de niacina y laropirant experimentaron un rubor moderado, severo a extremo significativamente menor que los que recibieron niacina de liberación retardada. Los pacientes comenzaron recibiendo 1 g/20 mg de la asociación de niacina y laropirant, 1 g de niacina de liberación retardada o placebo. Después de cuatro semanas, los pacientes pasaron a recibir 2 g/40 mg de la asociación de niacina y laropirant o 2 g de niacina de liberación retardada. ⁷¹

En los pacientes que continuaron con la asociación de niacina y laropirant después del aumento de la dosis en la quinta semana, la frecuencia semanal de rubor de intensidad moderada o mayor disminuyeron y se aproximaron a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes tratados con niacina de liberación retardada, la frecuencia semanal del rubor se mantuvo constante, después de la sexta semana.

Menores tasas de abandonos por rubor con la asociación de niacina y laropirant

En un grupo de cuatro ensayos clínicos controlados con tratamiento activo o con placebo de más de 4.700 pacientes, el porcentaje de pacientes tratados con la asociación de niacina y laropirant que abandonaron la terapia por síntomas relacionados con el rubor fue del 7,2 por ciento, en comparación con el 16,6 por ciento en los grupos combinados tratados con niacina de liberación retardada.

Información importante sobre la asociación de niacina y laropiprant

La asociación de niacina y laropiprant es normalmente bien tolerada. Las reacciones adversas en general han sido leves y transitorias. El rubor es el efecto secundario más frecuente de la asociación de niacina y laropiprant y es más llamativo en la cabeza, el cuello y la parte superior del torso. Otras reacciones adversas clínicas (≥ 1 por ciento a < 10 por ciento) notificadas por los investigadores como posiblemente, probablemente o claramente relacionadas con la asociación de niacina y laropiprant en ≥ 1 por ciento de los pacientes tratados con la asociación de niacina y laropiprant en monoterapia o combinado con estatinas, durante un máximo de un año, y consistieron en elevaciones del ALT o AST, de la glucosa en ayunas, del ácido úrico, mareos, dolor de cabeza, parestesias (sensación de entumecimiento, hormigueo, pinchazos o escozor de la piel), diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, eritema (enrojecimiento de la piel), prurito (picor), sarpullido, urticaria y sensación de calor.⁷¹

PREVENCIÓN

Los pacientes con hipertrigliceridemia, sobre todo si el nivel de colesterol HDL es bajo, corren el riesgo de eventos cardiovasculares.⁴² Ellos deben ser tratados, no sólo por su trastorno de los lípidos, sino también por otros factores de riesgo cardiovascular modificables, como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, el sedentarismo y la obesidad.⁶⁸

Si bien los trastornos hereditarios poco frecuentes, que cursan con hipertrigliceridemia grave requieren restricciones dietéticas heroicas en la ingesta de grasa, la mayor parte de las elevaciones de los triglicéridos se puede controlar, al menos parcialmente, por un programa de dieta, ejercicio y pérdida de peso. Por lo tanto, la prevención implica seguir un estilo de vida activo con ejercicio regular aeróbico y de tonificación, llevar una dieta baja en alcohol e hidratos de carbono simples, y si los triglicéridos están muy por encima de 1000 mg/dL también una dieta baja en grasas. Estos hábitos tienen el beneficio adicional de reducir la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión.

La modificación del estilo de vida puede ser más eficaz que un medicamento para reducir los triglicéridos, si el paciente está dispuesto y es capaz de hacer cambios significativos.

Los pacientes con elevaciones modestas de los triglicéridos pueden desarrollar hipertrigliceridemia grave con el riesgo de presentar pancreatitis, si se agrega un agente agravante. Los medicamentos como la isotretinoína oral y la terapia oral de reemplazo con estrógenos sin oposición, se debe utilizar con precaución.⁶⁷

La hipertrigliceridemia no causa complicaciones hasta que los triglicéridos alcanzan elevaciones de 1,000 mg / dL o más. Sin embargo, como se sugiere por el NCEP ATP III, los triglicéridos son tan lábiles que un nivel entre 500 y 1000 mg/dL pueden en ciertos casos

aumentar dramáticamente, y debería ser un objetivo del tratamiento incluso antes de asegurar que la meta de LDL se alcance.

- **Pancreatitis:** La hipertrigliceridemia no causa pancreatitis mientras los niveles se encuentren por debajo de 1000 mg/dL. Sin embargo, muchos pacientes toleran los triglicéridos de 4000 mg/dL o más, sin síntomas.⁶⁹
- **El síndrome de quilomicronemia**^{43, 48}
 - El síndrome de quilomicronemia, un diagnóstico menos reconocido, por lo general ocurre cuando los triglicéridos son mayores a 800 mg/dL o más, causa episodios recurrentes de dolor abdominal mal definido que puede acompañarse de náuseas y vómitos.
 - Los niveles de amilasa y lipasa son normales.
 - Los síntomas se resuelven cuando los triglicéridos se reducen.
 - Otras presentaciones incluyen disnea, dolor torácico y / o dolor de espalda.

PRONÓSTICO

El riesgo que los pacientes presentan para enfermedades cardiovasculares, se reduce con un tratamiento agresivo hacia la disminución de triglicéridos, especialmente en el contexto de bajos niveles del colesterol HDL. El riesgo de pancreatitis recurrente secundaria a hipertrigliceridemia puede evitarse completamente asegurando unos niveles de triglicéridos por debajo de 700 mg/dL. Debido a que los niveles de triglicéridos son tan lábiles, simplemente moderar los niveles a menos de 1000 mg/dL no disminuye el riesgo sustancialmente debido a que la menor infracción dietética puede empujar a un desequilibrio metabólico hacia los niveles de varios cientos de puntos más alto.⁶⁷

EDUCACION AL PACIENTE

Los pacientes a menudo no entienden que los triglicéridos son un tipo de lípido de la sangre que puede ser analizados junto con el colesterol. El paciente debe ser educados sobre los riesgos que presenta por separado la hipertrigliceridemia, como son el aumento del riesgo de un evento cardiovascular y el riesgo de pancreatitis si los niveles están cerca o por encima de 1000 mg / dL.³⁹

Los pacientes deben ser informados de que los triglicéridos responden a las sencillas intervenciones en la dieta, como el ejercicio y la pérdida de peso adecuada. Destacar la importancia de disminuir la ingesta de alcohol a no más de 1 bebida al día.^{42, 46}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en mortalidad en todo el mundo; en el caso de personas sobrevivientes, se les agregan morbilidad, lo que reduce de manera importante su calidad de vida, además de incrementar los costos en salud a las instituciones públicas.⁵

Aunque las causas que llevan al desarrollo de enfermedad cardiovascular tienen un origen multifactorial, está fuertemente asociado a la aterosclerosis, que es el producto final de las dislipidemias, dentro de las que podemos mencionar a la hipertrigliceridemia.⁵

Actualmente para el tratamiento de las dislipidemias se cuenta con guías establecidas por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III) donde además de instaurar una dieta y ejercicio, se cuenta con un arsenal de medicamentos hipolipemiantes como los fibratos, estatinas, colestipol, niacina⁷, estos últimos, con efectos secundarios, entre los que más frecuentemente se observan: trastornos gastrointestinales, mala absorción de vitaminas, miositis y alteraciones de la función hepática, las cuales eran más severas cuando se asociaban los derivados del ácido fíbrico con los inhibidores de la HMG-C o A.¹¹

De todos estos medicamentos, la niacina o ácido nicotínico, se ha destacado por ser una de las primeras sustancias utilizadas para disminuir los niveles de colesterol.³⁷ Es un fármaco que aún está en uso y además tiene un excelente perfil hipolipemiante, pues produce reducciones marcadas tanto del colesterol, como de los triglicéridos plasmáticos y elevación de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad^{12 13}, sin embargo, el uso de esta sustancia como tratamiento ha sido limitada, debido a sus efectos secundarios, de los cuales el mas importante y causa de suspensión del tratamiento por parte del paciente, es la rubicundez facial que origina.¹¹

En agosto del 2007 la compañía Merck & Co., Inc. anunció que la solicitud de nuevo fármaco, para Cordaptive (niacina / laropiprant), antes conocido como MK-0524A, había sido aceptada para su revisión por la Food and Drug Administration (FDA)¹⁴ y

finalmente en 2008 fue aceptada por la DFA para su uso y comercialización como medicamento para reducir los niveles de LDL, elevar HDL y disminuir colesterol total y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta ¹⁵

Actualmente existen estudios clínicos que indican que la niacina reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y con la adición del laropiprant, un potente antagonista selectivo del receptor PGD2 subtipo 1, que reduce de manera importante los efectos secundarios inducidos por la niacina, especialmente la rubicundez. ¹⁶ Estos estudios no se han realizado en población Mexicana, en la que la obesidad se ha vuelto un problema de salud, asociada con aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

A nivel institucional, para el tratamiento de la dislipidemia mixta (hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia), se cuenta con algunas estatinas y con solo el bezafibrato específico para los niveles de triglicéridos elevados. Aquí es donde radica el valor de la niacina, pues es capaz de afectar positivamente en los niveles de prácticamente todos los lípidos plasmáticos, sin ser estrictamente necesaria la adición de una estatina, que en el caso de pacientes con dislipidemia mixta, además de la estatina, se agrega el bezafibrato, aumentando los efectos secundarios y colaterales de esta asociación. ¹⁷

Este razonamiento, ha llevado a plantear la pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la niacina / laropiprant en la reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos comparada con el uso de bezafibrato solo, en pacientes con dislipidemia mixta de la Clínica de Medicina Familiar “Marina Nacional” del ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

Los cambios en los estilos de vida y dietario de la población mundial parecen ser responsables en el incremento observado de enfermedades metabólicas como diabetes, obesidad y dislipidemias, todas con demostrada incidencia en la generación de enfermedades cerebro y cardiovasculares (hipertensión, infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, entre otras). Por esta razón, la industria farmacéutica ha orientado el desarrollo de fármacos que permitan prevenir el desarrollo de estos trastornos metabólicos, de modo que sea posible revertir o enlentecer el progreso de ellos.

Las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas (dislipidemias), están asociadas a obesidad, que juntos representan uno de los principales factores de riesgo cardiovascular porque producen aterosclerosis, y las complicaciones de ésta, son la principal causa de muerte en todo el mundo¹⁸ seguida de la Diabetes Mellitus que tan solo en 1997 produjo el 13% de las defunciones en el país.¹⁹

El síndrome metabólico y la obesidad, son una epidemia en México, por ello, el adecuado control de los factores de riesgo debe ser de primer orden para el sector salud. En México, la prevalencia de obesidad en la población mayor de 20 años, cifra obtenida a través de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006) fue de 30%, siendo mayor en mujeres que en hombres 34.5% vs 24.2%, respectivamente, lo que se agrava si se considera al sobrepeso, pues de esta manera se vería afectado cerca del 70% de la población²⁰

La dislipidemia más frecuente en México es la hipertrigliceridemia asociada con hipoalfalipoproteinemia²¹ la cual se distingue por reducción del colesterol HDL y la transformación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en su fenotipo denso, con poco colesterol, lo que hace que su cálculo resulte en valores limítrofes o francamente fuera de las metas establecidas por las guías internacionales. Esta alteración se relaciona con el síndrome metabólico, también de alta prevalencia nacional.²²

El tratamiento de las dislipidemias tiene como finalidad equilibrar la concentración del C-LDL y reducir la de triglicéridos y aumentar la del C-HDL.⁷ El tratamiento es con inhibidores de la síntesis hepática del colesterol, como las estatinas, o con fibratos para reducir la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por el hígado, e incrementar la de las HDL. Los fibratos modifican las LDL al patrón menos denso (con más colesterol), producen menos efectos aterogénicos y elevan la concentración de colesterol HDL. Estos tres efectos son necesarios para disminuir la dislipidemia.

La concentración elevada de triglicéridos en plasma es un hallazgo común de los estudios laboratoriales de la población, sin embargo la evidencia del beneficio de tratar esta alteración lipídica sigue siendo menos contundente que la observada en el tratamiento de los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad. Parte de la dificultad en emitir recomendaciones específicas de tratamiento, ha sido la frecuente coexistencia de triglicéridos elevados con otras condiciones que tienen efectos sobre el riesgo cardiovascular, tales como los niveles disminuídos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), obesidad, síndrome metabólico, biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos, y la diabetes mellitus 2.²³

Sin embargo, los resultados de investigaciones recientes en enfermedad cardiovascular, cuando se han usado fármacos para disminuir la hipertrigliceridemia, en vez de sólo reducir las lipoproteínas de baja densidad, confirman que los niveles elevados de triglicéridos contribuyen al incremento del riesgo cardiovascular, aunque no hay consenso sobre los niveles apropiados.¹⁹

Los estudios actuales sugieren que al reducir la concentración de colesterol LDL, incluso por debajo de los parámetros recomendados, disminuyen los eventos cardiovasculares.²⁴

La hipertrigliceridemia se ha considerado con riesgo independiente en la presentación de enfermedad cardiovascular, particularmente cuando está asociada a niveles bajos de colesterol-HDL y a niveles elevados de colesterol-LDL. En diferentes ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que su control disminuye los eventos coronarios, tanto en

prevención primaria como secundaria.^{25, 26}

La hipertrigliceridemia severa representa un problema terapéutico por la posibilidad de desarrollar pancreatitis aguda hiperlipidémica, sobre todo cuando el nivel de triglicéridos excede 1000 mg/dL.²⁷ Esta es una razón más, para identificar y tratar adecuadamente a los pacientes que presentan dislipidemias, ya que es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, pancreatitis y otras.²⁶

El control eficaz de la dislipidemia en la población mexicana debe ser primordial ya que México ocupa el primer lugar a nivel mundial en obesidad y existe un alto índice de síndrome metabólico.²⁸

Además, existe en México aproximadamente 8 millones de pacientes diabéticos²⁹ (*Federación Mexicana de Diabetes*) de los cuales el 50%, de acuerdo con informes de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas del 2003, presenta una alta prevalencia de anomalías de los lípidos³⁰ que contribuyen a adquirir enfermedad cardiovascular, principalmente por disminución en las concentraciones plasmáticas de colesterol de alta densidad y por el incremento de la secreción hepática de partículas ricas en triglicéridos como el colesterol de muy baja densidad, lo cual es de importancia central en el comportamiento fisiopatológico de las dislipidemias.³¹ Se ha postulado que un elevado nivel de triglicéridos se correlaciona con la pérdida de fibras de mielina de manera independiente a la duración de la diabetes, la edad o su control. Por lo tanto, la hiperlipidemia desempeñaría un papel importante en la progresión de la neuropatía diabética.³²

En la población general se encuentra una prevalencia de hipercolesterolemia del 18.8%. En la población adulta entre 20 y 67 años las prevalencias de hipercolesterolemia son del 11.2%, y de hipertrigliceridemia del 20%.³³

Una vez que se ha realizado un boceto de la situación epidemiológica en nuestro país sobre las patologías que más involucradas están en la morbimortalidad de la población, y que se ha vislumbrado el importante papel de la hipertrigliceridemia en todas ellas, se debe

describir cuales son los recursos terapéuticos con que la institucion, ISSSTE, cuenta para tratarla.

En primer y único lugar, a nivel primario, se cuenta con el bezafibrato, cuya posología es de una tableta por la noche, hasta una tab cada 8 horas, dependiendo de los niveles de triglicéridos séricos que presente el paciente al momento del diagnóstico y el uso concomitante de estatinas u otro medicamento que haga precautorio su uso. Para muchos pacientes una posología de una tableta cada ocho horas resulta impráctico lo que les condiciona a abandonar el tratamiento y los resultados se vuelven poco satisfactorios para el paciente pero también para el médico.

Si se pudiera dar un medicamento que tuviera la característica de corregir los niveles de triglicéridos y colesterol HDL y LDL, de sencilla posología y de efectos terapéuticos mas rápidos que el bezafibrato, valdría la pena considerar esa potencial opción.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar la efectividad de la niacina/laropirant comparada con el bezafibrato solo, en pacientes con hipertrigliceridemia de la Clínica de Medicina Familiar “Marina Nacional” del ISSSTE del DF.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Describir los cambios en el colesterol y triglicéridos que presentan los pacientes con el uso de niacina/laropirant y con el uso de bezafibrato.
2. Reconocer las manifestaciones secundarias más frecuentes, causadas por los medicamentos en ambos grupos de tratamiento de pacientes.
3. Determinar con cual medicamento se alcanzan las cifras más cercanas al valor normal del perfil lipídico, en el tiempo de tratamiento establecido.
4. Identificar en qué tipo de dislipidemia se obtienen mejores efectos terapéuticos con el uso de la niacina/laropirant
5. Identificar qué medicamento tiene una mejor aceptación por parte del paciente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial compromete al médico con las palabras "La salud de mi paciente será mi primera consideración", y el Código Internacional de Ética Médica declara que "Un médico debe actuar sólo en el interés del paciente al proporcionar atención profesional que pudiese tener el efecto de debilitar el estado físico y mental del paciente".

El propósito de la investigación médica con seres humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y la comprensión de la etiología y la patogénesis de la enfermedad.

En la práctica médica actual la mayor parte de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos involucran riesgos. Esto se aplica especialmente a la investigación biomédica.

La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para la persona que toma parte en ella.

Todo proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ir precedido de una minuciosa evaluación de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el participante o para otros. La preocupación por el interés del individuo debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

En la investigación clínica el médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, con el propósito de adquirir nuevos conocimientos, sólo en la medida en que la investigación médica se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

Esta investigación es esencialmente clínica, con dos medicamentos que han pasado por los permisos requisitados por la FDA para ser comercializados, y los aprobó para su uso ya establecido. En este estudio se han considerado todas las premisas establecidas en la declaración de Helsinki, sin violar los derechos del paciente, sin poner en riesgo su salud o exponiéndolo a riesgos innecesarios que sean mayores a los beneficios, se le ha dado a cada participante suficiente información sobre los objetivos, métodos, beneficios previstos y posibles peligros del estudio y las molestias que puede acarrear. Se le informó que es libre de abstenerse de participar en el estudio y que es libre de revocar en cualquier momento el consentimiento que ha otorgado para participar, sin que eso modifique y mucho menos dañe la relación médico-paciente.³⁴

METODOLOGIA

- Tipo de estudio

Analítico, comparativo, longitudinal, prospectivo.

- Población, lugar y tiempo de estudio

La población con la que se realizará el estudio, serán pacientes de la Clínica de Medicina Familiar de “Marina Nacional” y de las consultas de Cardiología y medicina Interna del Hospital General de “Tacuba” que cumplan los criterios que se citan a continuación.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
2. Pacientes que presenten un nivel basal de triglicéridos mayor de 150mg/dl en un laboratorio con una vigencia de no mas de 30 días
3. Pacientes hombres entre las edad 20 a 69 años.
4. Pacientes mujeres no embarazadas entre los 20 a 69 años.
5. Pacientes derechohabientes del ISSSTE de la Clínica de Medicina Familiar “Marina Nacional”

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que no acepten participar en el estudio o no firmen el consentimiento informado
2. Pacientes embarazadas
3. Pacientes con patología cardiaca.
4. Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal, o pacientes con una creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl
5. Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática o enzimas hepáticas mayor a 3 veces su valor normal
6. Pacientes con polifarmacia
7. Pacientes con úlcera péptica activa
8. Pacientes con sangrado arterial

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que presenten efectos colaterales graves
2. Pacientes que no sigan la posología indicada o suspendan el medicamento
3. Pacientes que no acudan a sus citas de evaluación

4. Pacientes que durante el estudio desarrollen patología grave no relacionada con los medicamentos en estudio
5. Pacientes que durante el estudio empiecen a utilizar algún fármaco hipolipemiente, o anticoagulantes, o digoxina, o antibioticos, o anticonvulsivantes.
6. Pacientes que decidan abandonar el estudio.
7. Pacientes que durante el estudio se embaracen.

- Tipo de muestra y tamaño de la muestra

No aleatorio, por cuota hasta completar 25 muestras de CORDAPTIVE®* Niacina (ácido nicotínico) y laropiprant y 25 pacientes con bezafibrato

Variables a estudiar

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Nivel de Medición
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio	20 a 69 años	Cuantitativa continua	Razón
Sexo	Se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
Colesterol Total	Para propósito de este estudio se refiere a la medición de colesterol total en sangre después de un ayuno de 12 hrs	<200 mg/dL normal >200 mg/dL elevada	Cuantitativa continua	Razón
Triglicéridos	Para propósito de este estudio se refiere a la medición de triglicéridos en sangre después de un ayuno de 12 hrs	<150 mg/dL normal >200 mg/dL elevada	Cuantitativa continua	Razon
Glucosa	Para propósito de este estudio se refiere a la medición de glucosa en sangre después de un ayuno de 12 hrs	>110 y < de 126 mg/dL intolerancia a los CH <126 mg/dL Pb DM2	Cuantitativa continua	Razón
TGO-TGP	Para propósito de este estudio se refiere a la TGO y TGP después de un ayuno de 12 hrs	Valor normal: 9-45 MG/dL 8-40 mg/dL	Cuantitativa continua	Razón
Efectividad de la niacina / laropiprant	Efecto de la niacina / laropiprant en la reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos	Efectivo si la reducción de triglicéridos es \geq del 27% del valor basal del paciente No efectivo si reducción de triglicéridos menor de 27%	Cualitativa	Ordinal
Efectividad del Bezafibrato	Efecto de la niacina / laropiprant en la reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos	Efectivo si la reducción de triglicéridos es \geq del 27% del valor basal del paciente No efectivo si reducción de triglicéridos menor de 27%	Cualitativa	Ordinal

- Método o procedimiento para captar la información

Se obtendrán los datos de los resultados de laboratorio del perfil de lípidos de los pacientes que acudan a la consulta externa de Medicina Familiar de la Clínica de Medicina Familiar “Marina Nacional” del ISSSTE en el periodo especificado, capturando los datos en una hoja de recolección de datos elaborada especialmente para este objetivo.

Serán pacientes que acudan a la consulta externa de Medicina Familiar en la Clínica de “Marina Nacional” del ISSSTE por cualquier motivo y en sus laboratorios con vigencia de no mas de 30 días, presenten niveles de triglicéridos mayor a 200.

La información obtenida será vertida en las hojas de recolección de datos, para posteriormente ser capturados en un equipo de cómputo para el análisis estadístico.

Se realizará el análisis con el paquete estadístico SPSS en su versión 15.

Exámenes de laboratorio:

- Química sanguínea completa (incluye a la glucosa, creatinina, urea, colesterol y triglicéridos) que se realizará al momento de la detección y diagnóstico, a los 15 días y al mes de tratamiento.
- Pruebas de Función Hepática realizadas a los 15 y 30 días de iniciado el tratamiento.

Consulta de seguimiento al paciente cada 15 días hasta completar un mes, con realización de entrevista para conocer los síntomas que pueda presentar durante el tratamiento, así como para resurtir medicamento, además de abrirle la vía de comunicación al paciente con el investigador principal vía telefonía celular las 24 hrs del día durante el tiempo que dure el estudio.

RESULTADOS

La muestra inicial del estudio se integró por 36 participantes, de los cuales 2, de sexo femenino, ya no acudieron a la primer cita de seguimiento, y uno mas, de sexo femenino, abandonó el estudio por intolerancia a los efectos secundarios reportados como rubor facial intenso con nauseas y cefalea, de la niacina/laropiprant, quedando una muestra de 33 pacientes que completaron el estudio.

SEXO DEL PACIENTE

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	11	32.3%
Mujer	22	67.7%
Total	33	100%

De los 33 pacientes que continuaron con el protocolo hasta completar el mes de seguimiento 11 correspondieron al sexo masculino y 22 al sexo femenino, lo que equivale al 32.3% y 67.7% respectivamente.

EDAD DEL PACIENTE

Edades	Frecuencia	Porcentaje
26	1	3
28	1	3
30	1	3
32	1	3
35	1	3
40	1	3
45	1	3
49	1	3
52	2	6.1
53	3	9.1
55	2	6.1
56	1	3
57	4	12.1
58	1	3
59	2	6.1
62	2	6.1
64	1	3
65	2	6.1
69	5	15.2
Total	33	100

	Mínima	Máxima	Promedio
EDAD DEL PACIENTE	26	69	53

La edad mínima del universo total de estudio fue de 26 años, la máxima de 69 años y un promedio de 53 años.

La presentación de hipertrigliceridemia en este grupo de estudio, fue más frecuente en pacientes de 69 años de edad, con un total de 4 pacientes, correspondiente al 15% del total de la población estudiada.

Por rangos de edad, se observó una frecuencia de hipertrigliceridemia de 45% en el grupo de edades entre 51 a 60 años.

EDAD POR RANGOS

Grupos de Edad	Frecuencia	Porcentaje
20 a 30	3	9.1
31 a 40	3	9.1
41 a 50	2	6.1
51 a 60	15	45.5
61 a 69	10	21.2
Total	33	90.9
Total	33	100

En relación a las mediciones bioquímicas se encontró que el valor basal de **triglicéridos** fue en promedio de 327.94 mg/dL, con un mínimo de 190 mg/dL y un máximo de 808 mg/dL. El valor basal de **colesterol** fue en promedio de 211 mg/dL, con un mínimo de 134 mg/dL y un máximo de 273 mg/dL, el valor basal de **glucosa** fue en promedio de 104.42 mg/dL, con una mínima de 78 mg/dL y una máxima de 291 mg/dL. El valor basal de la **TGO** y **TGP** fueron en promedio de 20 U y 24 U respectivamente, ningún valor se encontró fuera de parámetros normales en las dos valoraciones posteriores que se realizaron a los 15 y 30 días. Los valores de creatinina basal fueron en promedio de .86 mg/dL, con una mínima de .61mg/dL y una máxima de 1.43 mg/dL.

En el grupo tratado con bezafibrato participaron 14 pacientes (41.1%) y en el grupo tratado con Niacina/Laropiprant 19 pacientes (58.9%).

MEDICAMENTO EMPLEADO EN EL PACIENTE

Medicamento	Frecuencia	Porcentaje
Bezafibrato	14	41.1
Cordaptive	19	58.9
Total	33	100

Los pacientes del grupo tratado con Bezafibrato, recibieron una dosis estándar, correspondiente a la dosis terapéutica mínima que consiste en 200 mg del medicamento, tomado por la noche.

Los pacientes de grupo tratado con Niacina/Laropirant, recibieron la dosis inicial del medicamento, sugerida por el mismo laboratorio MSD en base a estudios realizados en pacientes con dislipidemia con el fin de disminuir los efectos secundarios, y que consiste en 1000/20 mg, cada tercer día, tomada por la mañana.

Los síntomas que mas frecuentemente se presentaron en los pacientes fueron: rubor calor, hormigueo, sofoco, mareo, prurito y náuseas, distribuido de la siguiente forma:

SINTOMAS DEL PACIENTE SEGÚN MEDICAMENTO EMPLEADO

SÍNTOMAS	MEDICAMENTO		Total
	Bezafibrato	Cordaptive	
Ninguno	10	6	16
Rubor Calor	0	5	5
Hormigueo	0	2	2
Sofoco	0	1	1
Mareo	2	2	4
Prurito	1	2	3
Nauseas	1	0	1
Total	14	19	33

FRECUENCIA DE SÍNTOMAS DEL PACIENTE CON BEZAFIBRATO

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	10	71.4
Mareo	2	14.3
Prurito	1	7.1
Náuseas	1	7.1
Total Pacientes	14	100

FRECUENCIA DE SINTOMAS DEL PACIENTE CON NIACINA/LAROPIPRANT

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	6	31.6
Rubor Calor	5	26.3
Hormigueo	2	10.5
Sofoco	1	5.3
Mareo	2	10.5
Prurito	2	10.5
Total Pacientes	19	100

La efectividad del medicamento se hizo en base al porcentaje de disminución del valor basal de los triglicéridos, considerándose una reducción de 27% o mayor, como “Sí efectivo” según el último informe del ATP III.⁷

EFFECTIVIDAD DEL BEZAFIBRATO A LOS 15 DÍAS

Efectividad	Frecuencia	Porcentaje
Si Efectivo	9	64.3
No Efectivo	5	35.7
Total	14	100

Para encontrar si esta reducción en el grupo de pacientes tratado con bezafibrato tiene significancia estadística, se realizó la prueba de McNemar, la cual reveló una $P = 0.63$, que indica que no existe significancia estadística. Se hizo lo mismo analizando los valores obtenidos en las cifras de triglicéridos que se obtuvieron en la segunda valoración realizada a los 30 días, de tratamiento con bezafibrato, mismos que reportaron una $P = .125$

EFFECTIVIDAD DE LA NIACINA /LAROPIPRANT A LOS 15 DIAS DE TRATAMIENTO

Efectividad	Frecuencia	Porcentaje
Si Efectivo	9	47.3
No Efectivo	10	52.7
Total	19	100.0

Para encontrar si esta reducción en el grupo de pacientes tratado con niacina/laropiprant tiene significancia estadística, se realizó la prueba de McNemar, la cual reveló una $P = 0.004$

EFFECTIVIDAD DE LA NIACINA /LAROPIPRANT A LOS 30 DIAS DE TRATAMIENTO

Efectividad	Frecuencia	Porcentaje
Si Efectivo	14	73.6
No Efectivo	5	26.4
Total	19	100

A los 30 días de tratamiento con niacina/laropiprant, reveló bajo la prueba de McNemar, una significancia estadística de $P = .000$.

En los estudios bioquímicos de seguimiento que se realizaron a los 15 y 30 días, se obtuvieron los siguientes resultados descritos en los cuadros a continuación.

TRIGLICÉRIDOS

Determinaciones de Triglicéridos	Mínimo	Máximo	Media
1A DETERMINACION	190	808	327.94
2A DETERMINACION	63	473	226.85
3A DETERMINACION	60	669	204.55

COLESTEROL

Determinaciones de Colesterol	Mínimo	Máximo	Media
1A DETERMINACION	134	273	211.00
2A DETERMINACION	127	310	208.39
3A DETERMINACION	110	245	192.06

GLUCOSA

Determinaciones de Glucosa	Mínimo	Máximo	Media
1A DETERMINACION	78	291	104.42
2A DETERMINACION	79	334	109.09
3A DETERMINACIÓN	75	275	109.10

Al clasificar a los participantes aplicando los criterios del Tercer Panel de Expertos en Colesterol, (ATP III), los **valores basales** de triglicéridos mostraron:

Clasificación Diagnóstica (Basal)

Valores Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
151 a 199	2	6.1
200 a 499	28	84.8
>500	3	9.1
Total	33	100

El 84.4% de los pacientes estudiados, un total de 28 pacientes, presentó dislipidemia clasificada como de alto riesgo según la ATP III, el 6.1% dislipidemia limítrofe, y 9.1% dislipidemia de muy alto riesgo.

A los quince días de haber iniciado el tratamiento, se realizó la **primera evaluación** de los valores de triglicéridos, con lo que se obtiene una nueva clasificación diagnóstica de los pacientes, según reporta la siguiente tabla:

Clasificación Diagnóstica (Primera Evaluación)

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	7	21.2
Limítrofe	9	27.3
Alto Riesgo	16	48.5
Muy Alto riesgo	1	3.0
Total	33	100

Se encontró que 7 pacientes (21.1%) se ubicaron dentro de los que presentan triglicéridos normales, 9 pacientes (27.3%) en valores limítrofes, 17 (51.5%) en alto riesgo y solo uno continuó en muy alto riesgo.

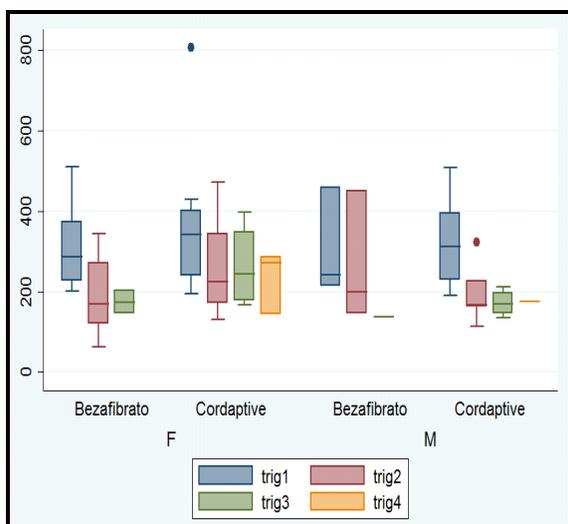
Al mes de tratamiento, se realizó la segunda evaluación bioquímica de los valores de triglicéridos, con resultados que se muestran a continuación:

Clasificación Diagnóstica (Segunda Evaluación)

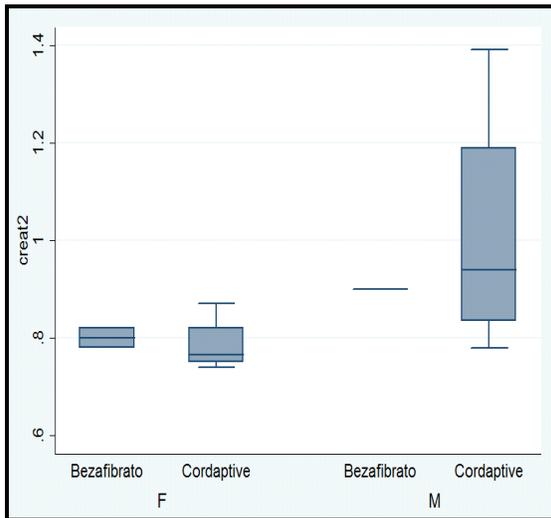
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	14	42.4
Limítrofe	7	21.2
Alto Riesgo	11	33.3
Muy Alto riesgo	1	3.0
Total	33	100.0

En esta tabla se puede observar que en la nueva reclasificación diagnóstica según la ATP III, dentro del rango de Normal se ubican a 14 pacientes, es decir, 7 pacientes más, de los que había a los 15 días de tratamiento. En rango de límite se restan 2 pacientes más, y del alto riesgo desaparecen 5 pacientes, persistiendo uno en muy alto riesgo.

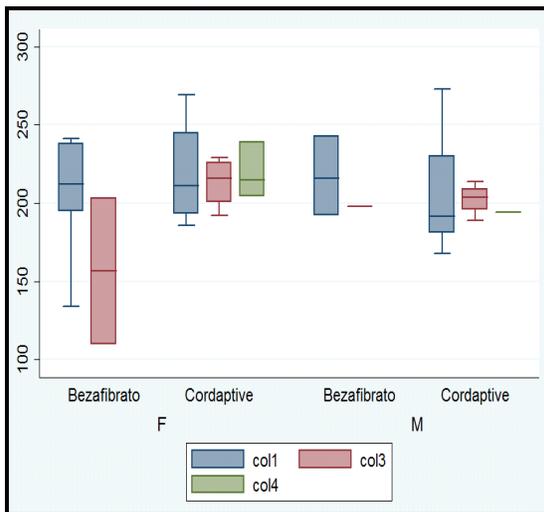
En la siguiente gráfica se observa el comportamiento de los niveles séricos de triglicéridos, en las distintas mediciones que se realizaron, divididos por sexo y por medicamento



En la siguiente gráfica se observa el comportamiento de la creatinina en mujeres y hombres, según el medicamento utilizado, encontrando que hubo disminuciones discretas en los valores de creatinina sérica en mujeres que utilizaron niacina/laropiprant.

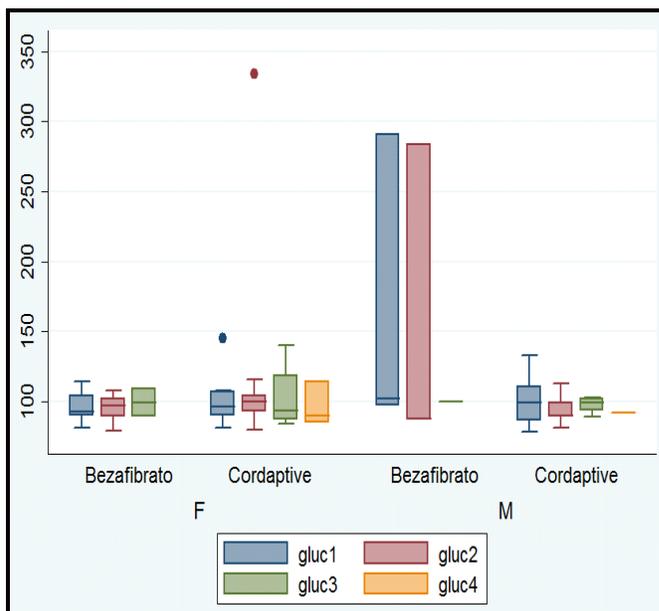


También se observa que hay una disminución en los niveles de colesterol en la segunda evaluación bioquímica en relación con el nivel basal.



Finalmente observamos el comportamiento de la glucosa, en relación con el uso de bezafibrato y niacina/laropiprant. Se puede notar, que si existe una elevación de la glucosa mayor con la niacina/laropiprant, que con bezafibrato, sin embargo, no alcanza valores

significativos como para contraindicar su uso en pacientes con DM2, en quienes los riesgos de las dislipidemias les condicionan a padecimientos cardiovasculares que agregan morbilidad y empeoran su pronóstico.



ANALISIS DE RESULTADOS

Para dar respuesta a la interrogante de investigación, se utilizaron los valores basales de triglicéridos en los 33 pacientes que completaron el protocolo de estudio, y se calculó el porcentaje de disminución que hubo a los 15 y a los 30 días de tratamiento con bezafibrato y niacina/laropiprant. Se consideró la reducción de los niveles de triglicéridos séricos como “Efectiva” si correspondía a un valor de 27% o superior, según los datos encontrados en los estudios que evalúan la eficacia de los hipolipemiantes (ATP III), y como “No efectivo” si la reducción era inferior a 27%. A pesar de que la muestra fue pequeña, y no aleatorizada, se observó una buena respuesta en 22 pacientes, equivalente al 66%, de los cuales 11 (33%) correspondieron al grupo tratado con bezafibrato y 11 (33%) con niacina/laropiprant. Aún cuando se observan disminuciones importantes en los niveles de triglicéridos en ambos grupos de estudio, el único resultado con significancia estadística, correspondió al grupo de niacina/laropiprant, únicamente al mes de tratamiento (no se observó a los 15 días).

Con estos resultados no se puede emitir la recomendación de preferir un medicamento sobre el otro, para tratar la hipertrigliceridemia, ya que el tiempo en que se realizaron las evaluaciones de la eficacia fue corto, únicamente se buscó identificar con cuál de los dos medicamentos se empiezan a observar disminuciones importantes al mes de iniciado el tratamiento, la utilidad de esto, puede ser aplicado en el caso de pacientes con hipertrigliceridemia de muy alto riesgo, es decir, pacientes con niveles séricos de triglicéridos superiores a 500 mg/dL⁷ en quienes el riesgo de una pancreatitis es muy alto, y por lo tanto de deben instituir tratamientos que logren disminuciones rápidas de los triglicéridos, donde entonces tendría su utilidad el uso de la niacina/laropiprant, que en este caso, a las dosis que fue utilizado, que es la mínima de inicio, se presentaron pocos efectos adversos, aunque lo hicieron en el 69% de los pacientes, es decir, en 13 pacientes, de los 19 tratados con niacina/laropiprant.

En caso de pacientes con intolerancia a los efectos de la niacina, se puede optar por tratar al paciente con el bezafibrato que tiene el inconveniente de tener que esperar más de dos meses para empezar a observar disminuciones significativas de los niveles séricos de

triglicéridos, sin afectar positivamente los niveles de HDL de manera significativa, situación que en caso de la niacina/laropiprant, ofrece esa ventaja adicional, confiriéndole características que la hacen preferible en caso de pacientes que tienen más factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. La niacina por otra parte, es un medicamento relativamente barato, oscilando su precio entre los 15 y 20 pesos por tableta, sin embargo, al convertirla en versión de liberación prolongada y adicionarle por ejemplo laropiprant que disminuye los efectos secundarios gracias al barrido de prostaglandinas responsables de los principales efectos secundarios, se eleva considerablemente su precio, hasta alcanzar los 35 pesos por tableta, el bezafibrato en cambio, tiene un precio en el mercado de 10 a 15 pesos por tableta, y menos de 6 pesos por tableta en su presentación genérica.

Es evidente que la muestra fue pequeña para la población total de pacientes con hipertrigliceridemia en la clínica de Medicina Familiar “Marina Nacional” del ISSSTE, además de que no fue una muestra aleatorizada, como para lograr resultados con significancia estadística, generalizables y por lo tanto reproducibles. La razón por la que la muestra no fue mayor, se debió a que el laboratorio MSD proporcionó la niacina/laropiprant en forma de muestras médicas, de las cuales solo entregó 25 tratamientos, por lo tanto el grupo de participantes en tratamiento con niacina/laropiprant no podía ser mayor a ese número, aún así, con la prueba de McNemar, se encontró efectividad de la niacina/laropiprant en la reducción de los niveles de triglicéridos séricos, al mes de tratamiento. Dado que el tiempo de monitorización a los pacientes fue de solo un mes, tampoco es posible descartar la efectividad del bezafibrato en la disminución de los niveles de triglicéridos, el cual logra esos objetivos pero en tiempo más prolongado, generalmente más de 3 meses.⁷²

Una situación evidente, es que el paciente ve compensado su esfuerzo, quizá el de tolerar los efectos secundarios de la niacina/laropiprant, con los resultados que, si bien a los 15 días no fueron significativos en ningún grupo, para el paciente sí representa mucho el hecho de iniciar su tratamiento con una cantidad de triglicéridos y a los 15 días, observar una reducción del 26% por ejemplo, variando su motivación para continuar, en relación a la respuesta positiva o punitiva del médico.

Los pacientes tratados con niacina/laropirant presentaron mayor frecuencia de efectos secundarios los cuales solo en una paciente provocaron el abandono del tratamiento. La hipótesis de esta investigación fue confirmada, puesto que efectivamente, con niacina/laropirant se logran mayores disminuciones en los niveles de triglicéridos que con bezafibrato, en un mes de tratamiento, que fue el tiempo estipulado de seguimiento a estos pacientes. Hace falta obtener una muestra mayor, representativa, con grupos pareados y controles, para poder darle mayor significancia estadística a todos los resultados, sin embargo, lo que se observó en este estudio, es que los pacientes se sienten mas motivados a continuar con el tratamiento cuando el médico se toma un poco mas de tiempo para explicar todos los efectos secundarios que se pueden esperar del medicamento, y cuando logra establecer una vía de comunicación abierta al paciente a cualquier hora que lo requiera. Asi también, se observó que los pacientes en quienes se logra concientizar sobre los riesgos de las dislipidemias en general, se apegan mejor al tratamiento y muestran mayor disposición a hacer cambios en sus habitos higienico-dietéticos cuando se les explica detalladamente sobre los factores que elevan especificamente tanto los triglicéridos como el colesterol. A menudo se observó que los pacientes concebían la idea de que las “grasas” son las que les “subian” los triglicéridos, ignorando por completo que los alimentos considerados harinas, azúcares, y en general todos lo que contien carbohidratos, además del alcohol, múltiples medicamentos, entre otros factores menos comunes como alteraciones genéticas, son causa de elevaciones anormales de los lípidos, y que por lo tanto en pacientes con estos hábitos y o riesgos, se debe implementar una cultura basada en la disciplina alimentaria la cual deberá ser mas estricta que en aquellos pacientes con menos factores de riesgo para dislipidemia y sus consecuencias. Anteriormente se consideraba a la hipertrigliceridemia sin relevancia en la génesis de patología cardiovascular, pero ahora se reconoce como un factor que por si solo, sin estar precisamente asociado a elevaciones de colesterol LDL, tiene relevancia patogénica para enfermedad aterosclerótica, sobre todo en casos de encontrarse asociada a niveles bajos de HDL.

También se observó que cuando el paciente presenta efectos adversos secundarios al medicamento, que no ponen en riesgo su vida, y tiene la oportunidad de expresar su malestar directamente con el médico, en el momento en que está presentando el síntoma, y recibe una

explicación detallada de las causas, o al menos se le puede tranquilizar reconociendo que es un efecto secundario esperado del medicamento, el paciente presenta una mayor aceptación del medicamento disminuyendo su ansiedad e incluso percibiendo con naturalidad la repetición del síntoma cuando vuelve a tomarlo.

Una situación más, que a lo largo del estudio se observó, es el compromiso del paciente, traducido en un puntual seguimiento a sus citas, cuando se evita el paso administrativo que significa solicitar una consulta médica por cualquier vía actualmente ofrecida por la institución. Así, el paciente se citaba en determinada fecha, sin requerir mayor trámite, que presentarse a la hora indicada en la sala de espera, y aguardar a ser llamado. Por lo tanto, es importante no solo para pacientes con dislipidemia, sino para todos aquellos que su patología requiera seguimientos periódicos, implementar un sistema que les permita acercarse al médico sin tener que intentar sortear tantas trabas administrativas, a veces sin éxito, que se traducen en una atención médica insuficiente, con resultados que no motivan ni al médico, ni al paciente a retroalimentarse con los precarios o nulos logros obtenidos.

CONCLUSIONES

Con el tiempo de observación de los pacientes que participaron en este estudio se puede concluir que para lograr reducciones más rápidas, pero no mayores, de triglicéridos séricos en pacientes con hipertrigliceridemia, se puede optar por la niacina/laropiprant, si el precio no es una limitante. En el caso de pacientes manejados institucionalmente, se requieren estudios con grupos mayores de participantes, pareados, aleatorizados, para poder determinar si un medicamento es más efectivo que el otro, pues para la reducción de triglicéridos ambos son efectivos, así que valdría la pena observar cuáles son otros efectos benéficos que ofrece uno comparado con el otro, para decidir cuál es el ideal para el paciente. Sabiendo que las hipertrigliceridemias por sí solas son un factor de riesgo cardiovascular.

Enfocarnos al tratamiento exclusivo de triglicéridos con el fin de disminuirlos, parecería lógico; sin embargo, no se puede hacer de lado el reconocimiento del efecto aterogénico de los valores de HDL disminuidos y de LDL aumentados, por lo que se debe preferir un medicamento que ofrezca efectos benéficos en cuanto a estos marcadores, lo que sucede en mayor grado con la niacina/laropiprant. Este tipo de estudios, en los que se mide la disminución del riesgo cardiovascular, requieren varios años de seguimiento con la valoración de parámetros como los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tales como la hipertensión, dislipidemia, IMC, perímetro abdominal, proteína C reactiva, tabaquismo, también la evaluación de órganos diana, como riñón, corazón, signos ecocardiográficos de placa aterosclerótica, hipertrofia ventricular, presencia de diabetes mellitus y otras enfermedades asociadas, etc. Presencia de eventos de isquemia miocárdica, enfermedad vascular cerebral, entre otros, por lo tanto, medir la efectividad de ambos medicamentos en disminuir el riesgo cardiovascular, es una investigación que requiere un trabajo de seguimiento de varios años, que puede ser interesante iniciar y continuar en las próximas generaciones de residentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA. *Diagnóstico clínico y tratamiento. México: Editorial Manual moderno; 2006.*
2. Barret K, Barman S, Boitano S. *Ganong Fisiologia Medica. 23 Ed. McGraw Hill-Lange, 2010.*
3. Florez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana. 4º Edición. Barcelona, España 2003.*
4. Brunton L, Lazo J, Parker K, Eds. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11 Ed. Mc Graw Hill. México 2009.*
5. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna. 17 ed. Mexico: McGraw Hill Interamericana; 2009.*
6. Guyton & Hall: "Fisiologia Medica"; Edicion 11º; Editotial: Elsevier; 2009.
7. *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). Final Report. Circulation 2002;106:3143.*
8. *Management of Hypertriglyceridemia ROBERT C. OH, MPH, MAJ, MC, USA, Tripler Army Medical Center, Honolulu, Hawaii J. BRIAN LANIER, CPT, MC, USA, Martin Army Community Hospital, Fort Benning, Georgia. Am Fam Physician. 2007 May 1;75(9):1365-1371.*
9. Yuan, G., K. Al-Shali, R. Hepele. 2007. *Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. Canadian Medical Association journal 2007;176 (8)176: 1113-1120.*
10. McKenney J. *New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. Arch Intern Med 2004;164:697-705*
11. Cáceres LF, Pérez LH. *REACCIONES ADVERSAS DE LAS DROGAS HIPOLIPEMIANTES. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 1998;24(2):45-9*
12. Mostaza PJ. *Sobre el descubrimiento de los fármacos hipolipemiantes. Med Clin. Barcelona. 2008;130(18):698-703*
13. Carlson LA. *Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med. 2005;258:94-114*

14. Merck Announces FDA Acceptance of NDA for Cordaptive (ER niacin/laropiprant), Formerly Known as MK-0524A, an Investigational Lipid-Modifier. Disponible en: http://www.drugs.com/nda/cordaptive_070829.html
15. Merck Provides Update on U.S. Regulatory Status of MK-0524A (ER niacin/laropiprant) and MK-0524B (ER niacin/laropiprant/simvastatin. Disponible en: http://www.drugs.com/nda/mk_0524a_080620.html. Copyright © 2000-2011 Drugs.com. All rights reserved.
16. MacLean A, McKenney JM, Scott R, et cols. Efficacy and Safety of Extended Release Niacin/Laropiprant in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Br J Cardiol.* 2011;18(1):37-45.
17. Zimetbaum P, Frishman WH, Kahn S. Effects of gemfibrozil and other fibric acid derivatives on blood lipids and lipoproteins. *J Clin Pharmacol* January 1, 1991 31: 25-37.
18. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31
19. Base de datos de defunciones INEGI/SSA.
20. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles Boletín 3, Mexico 2007.
21. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. *Arch Cardiol Mex* 2003;72:62-77.
22. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, et al. High prevalence of metabolic syndrome in México. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
23. Gouni-Berthold I, Krone W. *Z Kardiol.* Hypertriglyceridemia-why, when and how should it be treated? 2005 Nov;94(11):731-9.
24. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
25. Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304

26. *Dumbar RL, Rader DJ. Demistifying triglycerides: a practical approach for the clinician. Cleve Clin J Med 2005;8:661-680.*
27. *Broede UC, Rader DJ. Gene therapy for lipoprotein disorders. Expert Opin Biol Ther 2005;8: 1029-1038.*
28. *Obesidad en México. Informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE.) Disponible en: <http://www.suite101.net/content/obesidad-en-mexico-a26382#ixzz1MqzJfWep> (Healt at a glance 2009. OECD. Disponible en: http://www.oecd.org/document/19/0,3746,es_36288966_36288553_47081299_1_1_1_1,00.html*
29. *Federación Mexicana de Diabetes.*
30. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(11):3160-7.*
31. *Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: The Quebec Cardiovascular Study. Arch Inter Med 2001;161:2685.*
32. *Tesfaye S, Selvarajah D. Neuropatía Diabética Periférica. Diabetes-Metabolism Research and Reviews 28(S1):8-14, Feb 2012.*
33. *ENSANUT 2006: Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.*
34. *Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), in collaboration with the World Health Organization (WHO), International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (1993).*
35. *Klaus G Parhofer. Review of extended-release niacin/laropiprant fixed combination in the treatment of mixed dyslipidemia and primary hypercholesterolemia. Vascular Health and Risk Management 2009;5 pp.901–908.*
36. *Hussein AA, Nicholls SJ. Critical appraisal of laropiprant and extended-release niacin combination in the management of mixed dyslipidemias and primary hypercholesterolemia. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010;6 pp.183–190.*

37. Aguilar SC, Gómez PJ, Lerman GI, Vázquez CC, Pérez MO, Posadas RC. *Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 12, No. 1 Enero-Marzo 2004 pp 7-41*
38. Posadas RC, Tapia CR, Lerman GI et al. *Cholesterol levels and prevalence of hypercholesterolemia in a Mexican adult population. Atherosclerosis 1995;118: 275-284*
39. De Backer G, Ambrosioni E, Barch-Johnsen K et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal 2003; 24: 1601-1610.*
40. Lloyd-Jones D, Wilson P, Larson M et al. *Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. Arch Intern Med 2003; 163: 1966-1972*
41. Fredrickson DS, Lees RS. *A system for phenotyping hyperlipidaemia. Circulation. Mar 1965;31:321-7.*
42. Rubiés PJ, Botet JP. *Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular ¿Fin de la controversia?. Med Clin (Barc) 2003;120(8):303-7*
43. Brunzell JD, Bierman EL. *Chylomicronemia syndrome. Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. Med Clin North Am. Mar 1982;66:455-68.*
44. Chait A, Brunzell JD. *Chylomicronemia syndrome. Adv Intern Med. 1992;37:249-73.*
45. Citkowitz E, Griffing GT, cols. *Hypertriglyceridemia. Emedicine. USA; 2012 [citado 5 ene 2010]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/126568-overview#a0104>*
46. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. *Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol. Dec 1995;90(12):2134-9. [Medline]*
47. Haymore BR, Parks JR, Oliver TG, Glistler BC. *Hypertryceridemia. Hospital Physician. March 2005. Pp 17-24.*
48. Leaf DA. *Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. Am J Med. Jan 2008;121(1):10-2. [Medline]*
49. Jones PH, Bays HE, Davidson MH, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, Sleep DJ, Stolzenbach JC. *Evaluation of a new formulation of fenofibric acid, ABT-335, co-*

- administered with statins: study design and rationale of a phase III clinical programme. Clin Drug Investig. 2008;28(10):625-34. [Medline]*
50. Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, Sleep DJ., Stolzenbach JC. *Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study. Am Heart J. 2009 Jan;157(1):195-203. Epub 2008 Nov 20. [Medline]*
51. Haavisto KA, Zakowski LJ, McBride PE. *Rhabdomyolysis from the combination of statin and gemfibrozil: an uncommon but serious adverse reaction. Wisconsin Medical Journal. Vol 101, No. 7. 2002*
52. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. *Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Dec;65(12):1169-74. Epub 2009 Sep 16.*
53. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier. *Effect of Fibrates on Lipid Profiles and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. The American Journal of Medicine, Vol 122, No 10, October 2009*
54. James M. McKenney, Domenic Sica. *Role of Prescription Omega -3 Fatty Acids in the Treatment of Hypertriglyceridemia. PHARMACOTHERAPY Volume 27, Number 5, 2007*
55. Toth PP, Dayspring TD, Pokrywka GS. *Drug therapy for hypertriglyceridemia: fibrates and omega-3 fatty acids. Curr Atheroscler Rep. 2009 Jan;11(1):71-9. [Medline]*
56. Polanco N, Hernández E, González E, Gutiérrez ME, Bello I, Gutiérrez MV, et al. *Deterioro de la función renal inducido por fibratos. Nefrologia. 2009;29(3):208-13.*
57. Sica DA. *Fibrate therapy and renal function. Curr Atheroscler Rep. 2009 Sep;11(5):338-42.*
58. Weiner DE, Sarnak MJ. *Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. J Gen Intern Med. 2004 October; 19(10): 1045–1052.*
59. Abbott. *Aztra Zeneca and Abbott receive FDA complete Response Letter on CERTRIAD new drug application. Disponible en [http://www.abbott.com/news-media/press-releases/Press_Release_0837.htm]*
60. Paul L. Canner. *Coronary Drug Project. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart*

Disease. Published Online: 13 JUN 2008 on
http://www.projectimpact.info/Profiles/403_Draft.pdf

61. McKenney JM, McCormick LS, Weiss S, Koren M, Kafonek S, Black DM. A randomized trial of the effects of atorvastatin and niacin in patients with combined hyperlipidemia or isolated hypertriglyceridemia. Collaborative Atorvastatin Study Group. *Am J Med.* 1998 Feb;104(2):137-43.
62. Medline Plus. Efectos secundarios de la niacina. Disponible en [<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682518-es.html>]
63. Roth EM, Bays HE, Forker AD, Maki KC, Carter R, Doyle RT, Stein EA. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Sep;54(3):196-203. [Medline]
64. EnCognitive.Com. Lower your cholesterol with niacin. Disponible en [<http://www.encognitive.com/node/11711>]
65. Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc.* 2008 Apr;83(4):470-8. [Medline]
66. Morato HM, Ichazo CM, Alvarado VA, Zamora GJ, Cardoso SG, Posadas RC. Eficacia Y Seguridad De La Niacina De Liberación Inmediata En Pacientes Con Cardiopatía Isquémica. Experiencia Del Instituto Nacional De Cardiología Ignacio Chávez. *Arch Inst Cardiol Méx.* VOL. 70: 367-376, 2000.
67. Medscape reference. USA. Disponible en [<http://reference.medscape.com/drug/vitamin-b3-niacor-niacin-344422#4>]
68. Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Trends in High Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in the United States. *JAMA.* 2009;302(19):2104-2110.
69. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Clin Gastroenterol.* 2002 Apr;34(4):472-5.
70. Vosper H. Extended release niacin-laropiprant in patients with hypercholesterolemia or mixed dyslipidemias improves clinical parameters. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:85-101. Epub 2011 Sep 19.
71. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing. *Int J Clin Pract.* 2009 Sep;63(9):1369-77.

72. *Serrano Cumplido A. Indicaciones de los hipolipemiantes. IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 34, N° 2/2010*