

## *Actualización en el manejo de la hipertrigliceridemia*

### *Update on the management of hypertriglyceridemia.*

Pablo Mascareña García, Javiera Benítez Zambrano, Alfredo Araya Uribe, Nataly Vander Stelt

#### **Resumen**

La hipertrigliceridemia (HTG) es una enfermedad metabólica de alta prevalencia a nivel mundial. Su etiología está vinculada a alteraciones genéticas, a trastornos metabólicos o secundaria a fármacos. La pancreatitis aguda es la complicación más conocida por su gran morbimortalidad, y también se describió en los últimos años su asociación con mayor riesgo cardiovascular (RCV). Esta revisión recopiló los avances publicados en los últimos 5 años con respecto al manejo nutricional y farmacológico en mayores de 18 años con HTG. Las recomendaciones alimentarias existentes tienen efectividad demostrada, por lo que hay pocas investigaciones innovadoras al respecto, sin embargo, se ha demostrado la eficacia de regímenes bajos en fructosa y la restricción calórica intermitente. No se encontraron fármacos que superen la efectividad de las estatinas, siendo el tratamiento de elección para pacientes con hipertrigliceridemia y RCV alto. El uso de estatinas combinadas con omega-3, mostró mejores efectos hipolipemiantes y, en algunos estudios, reducción del RCV residual, en comparación a la monoterapia con estatinas. Pese a esto, la evidencia con respecto a disminución de riesgo de eventos cardiovasculares mayores con omega 3 es controversial. La eficacia de los fibratos en prevención de outcomes cardiovasculares no fue tan contundente, siendo alternativas de manejo en pacientes con HTG leve – moderada con RCV bajo y también como terapia combinada en HTG persistente pese a estatinas. Diversos fármacos en estudio, como los agonistas duales de PPAR- $\alpha/\gamma$ , inhibidores de la ketoheksokinasa y análogos del factor de crecimiento de fibroblastos 21, mostraron prometedores efectos en reducción de TG y otros efectos metabólicos asociados, como reducción de la resistencia a insulina y obesidad, pero requieren más investigación y costos accesibles para su eventual uso en la atención primaria local.

#### **Palabras Clave**

Hipertrigliceridemia, Manejo de la Medicación, Atención Primaria de Salud.

#### **Abstract**

Hypertriglyceridemia is a highly prevalent metabolic disease worldwide. Its etiology is linked to genetic alterations or secondary to metabolic disorders or drugs. Acute pancreatitis is the best-known complication due to its high morbidity and mortality, and its association with increased cardiovascular risk (CVR) has also been described in recent years. This review compiled the advances published in the last 5 years regarding nutritional and pharmacological management in patients over 18 years with HTG. Existing dietary recommendations have proven efficacy, so the studies focused on this area were a few; However, effectiveness has been demonstrated with low-fructose diets and intermittent caloric restriction. There were no drugs that exceeded the efficacy of statins, being the treatment of choice for patients with hypertriglyceridemia and high CVR. Statins combined therapy with omega 3 showed better lipid-lowering effects and, in some studies, reduced residual CVR, compared to statin monotherapy. Despite this, the evidence regarding the reduction in the risk of major cardiovascular events with omega 3 is controversial. The efficacy of fibrates in preventing cardiovascular outcomes was not as conclusive, being management alternatives in patients with mild-moderate HTG with low CVR and also as combination therapy in persistent HTG despite statins. Various drugs under study, such as PPAR- $\alpha/\gamma$  dual agonists, ketoheksokinase inhibitors, and fibroblast growth factor 21 analogues, showed promising TG-lowering effects and other associated metabolic effects, such as reduced insulin resistance and obesity, but requires more research and affordable costs for its eventual use in local primary care.

#### **Keywords**

Hypertriglyceridemia, Medication Therapy Management, Primary Health Care.

## Introducción

La hipertrigliceridemia (HTG) es una enfermedad metabólica frecuente, en la que existen niveles elevados de triglicéridos (TG) en el plasma. Actualmente se define como una concentración de TG sobre 175 mg/dL, siendo severa cuando es mayor de 500 mg/dL, como se muestra en la tabla 1. <sup>(1)</sup>

Categoría	Concentración sérica Triglicéridos
Normal	175
Moderado	175-499
Severo	500

Elaboración propia

Tabla 1. Clasificación de niveles de triglicéridos según AHA/ACC

La prevalencia de HTG en Europa es del 20% y en Estados Unidos, del 30%, siendo la dislipidemia (DLP) más prevalente, por sobre el Colesterol LDL alto con un 27% y el Colesterol HDL bajo con un 23% <sup>(2)</sup>. A nivel nacional, la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, evidenció que la prevalencia de esta patología alcanzó el 35.8%, siendo más frecuente en hombres (41.5%) y en el grupo etario entre los 45 y 64 años (43.8%) <sup>(3)</sup>.

Las causas de hipertrigliceridemia pueden ser primarias o secundarias. Las primarias se asocian a alteraciones genéticas, como el síndrome de quilomiconemia familiar, y por otro lado las secundarias se asocian a condiciones que cursan con alteraciones metabólicas, como la obesidad, hipotiroidismo, síndrome metabólico, consumo de alcohol, y la diabetes mellitus (tabla 2). <sup>(4)</sup> Según la “Orientación técnica dislipidemias 2018” del Ministerio de Salud de Chile <sup>(5)</sup> el uso de fármacos para reducir la concentración de TG sólo debe considerarse en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) alto, si la concentración de TG es > 200 mg/dL, concordante con la guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología que recomienda el mismo punto de corte, después de haber manejado o descartado causas secundarias <sup>(6)</sup>.

El riesgo más temido de la HTG es el de pancreatitis aguda, en la cual hasta un 20% de los casos son secundarios a

Causas de hipertrigliceridemia
<b>Primaria</b>
Síndrome familiar quilomiconemia
Hipertrigliceridemia familiar
Hiperlipidemia combinada familiar
Disbetalipoproteinemia familiar tipo III
Lipodistrofia
Desorden de almacenamiento de glicógeno
<b>Secundarias</b>
<b>Factores del estilo de vida</b>
Alcohol
Dieta
Sedentarismo
Tabaquismo
<b>Condiciones médicas</b>
Obesidad
Síndrome metabólico
Diabetes Mellitus
Hipotiroidismo
Síndrome nefrótico
Síndrome de Cushing
Lipodistrofia asociada al virus inmunodeficiencia humana
Embarazo
<b>Drogas</b>
<b>Elevación Leve - Moderada</b>
Diuréticos tiazídicos
Beta bloqueadores no selectivos
Antipsicóticos atípicos
Glucocorticoides
<b>Elevación Severa</b>
Estrógenos orales
Tamoxifeno, taloxifeno, clomifeno
Isotretinoína
Ciclosporina
Propofol
Inhibidores de la proteasa
Interferon
Capecitabina

Adaptado de Curr Opin Lipidol 2020.

Tabla 2. Causas Primarias y Secundarias de Hipertrigliceridemia: Identificación de Factores de Riesgo y Enfermedades Asociadas

HTG mayores a 1000 mg/dl, generando gran morbilidad y mortalidad <sup>(7)</sup>, requiriendo un manejo en unidad de paciente crítico, con aumento importante en los costos de salud. Además de esto, en la última década se ha demostrado que HTG primarias y secundarias están asociadas a un mayor riesgo cardiovascular y que el tratamiento de éstas

disminuye este riesgo de manera similar al descenso de los niveles de LDL <sup>(8)</sup>.

Considerando la elevada prevalencia nacional de esta patología y el nuevo perfil de riesgo cardiovascular independiente asociado a la HTG, se plantea la realización de esta revisión que evaluó las recomendaciones actuales para el manejo de la HTG, sintetizando y analizando la escena científica actual de las investigaciones recientes sobre terapias para HTG.

**Metodología**

Se realizó durante el mes de marzo de 2023, una búsqueda en PubMed de artículos gratuitos, utilizando los siguientes términos MeSH en inglés: “Hypertriglyceridemia/diet therapy”, “Hypertriglyceridemia/drug therapy”, “Hypertriglyceridemia/therapy” (ver tabla 3). Se

Categoría	Descripción
Motor de búsqueda	Repositorio de Literatura Biomédica “PubMed Central” de la National Library of Medicine de Estados Unidos.
Términos de búsqueda MeSH utilizados	“Hypertriglyceridemia/diet therapy”, “Hypertriglyceridemia/drug therapy”, “Hypertriglyceridemia/therapy”
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artículos que incluyeran el término “Hypertriglyceridemia” en el título o en el resumen</li> <li>• Acceso gratuito</li> <li>• Fecha de publicación incluida en los últimos 5 años</li> <li>• Estudios realizados en humanos</li> <li>• Edad de población estudiada de 19 años o más</li> <li>• Tipos de investigación: metaanálisis, estudio clínico randomizado, revisión y revisión sistemática</li> </ul>
Exclusión de artículos	Se excluyeron 5 artículos que, según consenso entre los revisores, no concordaron con el objetivo de la revisión por no incluir información sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia
Revisores	Un total de 4 revisores se dividieron en dos grupos de 2 revisores cada uno. Se designaron 15 artículos a cada par de revisores quienes realizaron de forma independiente la revisión a los 15 artículos
Resolución de discrepancias	Discusión y consenso entre los revisores

Tabla 3. Descripción de la metodología. Fuente: Elaboración propia.

seleccionaron los artículos que incluyeran el término “Hypertriglyceridemia” en el título o en el resumen, utilizando los controladores booleanos que ofrece la búsqueda avanzada. Se determinaron como criterios de inclusión artículos gratuitos, publicados en los últimos 5 años, realizados en humanos, en el rango de edad de 19 años o más y se seleccionaron los siguientes tipos de investigaciones: metaanálisis, estudio clínico randomizado, revisión y revisión sistemática. Se obtuvieron 30 resultados y se contó con la participación de cuatro revisores, que se dividieron en dos grupos, designándose 15 artículos a cada par de revisores. De esta forma 2 revisores realizaron de forma independiente la revisión a los 15 artículos designados a su grupo, los cuales fueron analizados según concordancia con el objetivo de la revisión y calidad

metodológica. Quedaron excluidos 5 estudios que no concordaron con el objetivo por no incluir información sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Además, se incluyeron 2 artículos adicionales que estaban citados en los estudios revisados, por su relevancia en el tema de la revisión.

**Desarrollo.**

**Manejo nutricional**

Es sabido que el manejo no farmacológico de las dislipidemias es el primer nivel de tratamiento e involucra aspectos nutricionales y actividad física, que disminuyen los niveles plasmáticos de Apolipoproteína C3 (APOC3) y de triglicéridos, siendo una actividad segura y eficaz, incluso en pacientes con cardiopatía coronaria estable <sup>(9)</sup>.

Un ensayo clínico aleatorio es (ECA) publicado en 2021, demostró que dietas ricas en fructosa favorecen una serie de alteraciones metabólicas, entre ellas el desarrollo de HTG, por lo que se sugiere disminuir el consumo de este azúcar en pacientes con esta patología <sup>(10)</sup>. Las principales recomendaciones según nivel de severidad, y específicamente para el síndrome de quilomicronemia familiar, el cual tiene indicaciones nutricionales particulares, se presentan en la tabla 4. También se han propuesto

HGT	Recomendaciones
<b>General</b>	Disminución de peso (en caso de sobrepeso/obesidad) enfocada en disminución grasa visceral/perímetro cintura. Disminución consumo de carbohidratos, disminución de consumo de fructosa y jugos de fruta. Ejercicio aeróbico de intensidad moderada 5 - 7 días a la semana Disminución consumo de carbohidratos, disminución de consumo de fructosa y jugos de fruta. Cesar hábito tabáquico. Limitar consumo de alcohol (<16 unidades hombre y <8 mujeres).
<b>HGT moderada</b>	Aumentar consumo de n-3 PUFA/MUFA y no ácidos grasos saturados (SFA).
<b>HGT Severa</b>	Limitar consumo de grasas a <15% de calorías diarias o 20-30 grs/día. Disminución de consumo de carbohidratos. Dieta cetogénica no está recomendada en TG ≥ 500 mg/dL por aumentar riesgo de pancreatitis aguda.
<b>S. Quilomicronemia Familiar</b>	Limitar consumo de grasas 15 - 20 grs/día. Aumentar consumo de aceites de cadena media de triglicéridos (MCT), vitaminas con ácido linoleico y alfa-linoleico. Suplementación vitaminas liposolubles.

Tabla 4. Recomendaciones Nutricionales según Severidad de Hipertrigliceridemia: Estrategias Dietéticas para Reducir los Niveles de Triglicéridos. Fuente: Elaboración propia.

algunos suplementos alimenticios como el extracto de Angelica gigas Nakai, planta procedente de Korea y China

(también conocida como dong quai), que puede contribuir a una leve reducción en los niveles de triglicéridos <sup>(11)</sup>.

Es frecuente observar una baja adherencia al manejo nutricional clásico de las dislipidemias en nuestro medio, por lo que han emergido múltiples alternativas de manejo nutricional tales como las dietas con restricción calórica intermitente y las dietas cetogénicas, entre otras. En 2020 se publicó un ECA que comparó la restricción de calorías continua versus la intermitente, esta última consistió en aportar un 30% del gasto energético total durante 3 días a la semana. Hubo una leve ventaja en la mejoría en los marcadores de resistencia a la insulina en el grupo sometido a restricción calórica intermitente por sobre el grupo control, que no fue estadísticamente significativo. Por su parte la restricción intermitente logró una reducción de peso, masa grasa, triglicéridos, colesterol, glucosa y transaminasas comparable a la restricción continua de calorías, concluyendo que ambas alternativas son útiles. <sup>(12)</sup>.

## Tratamiento farmacológico

### 1. Estatinas

No existen dudas sobre la efectividad de las estatinas para el manejo de las dislipidemias, dados sus reconocidos efectos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria, siendo el tratamiento de primera línea en personas con hipertrigliceridemia y alto riesgo cardiovascular. Pese a esto, tiene un efecto más modesto en el nivel de triglicéridos comparados con los fibratos. <sup>(13)</sup>.

Los nuevos estudios que involucran las estatinas las combinan con otros fármacos. Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorios (ECA) con 200 participantes que presentaban HTG residual después de haber sido tratados con atorvastatina, para evaluar la reducción de triglicéridos y colesterol no-HDL en un grupo que recibió atorvastatina combinada con ácido graso omega-3 (OM3), en comparación con otro grupo que siguió recibiendo solo atorvastatina. Ambos mostraron mejores resultados en la reducción de TG y de colesterol no-HDL en el grupo tratado con terapia combinada, pero no se estudió el impacto sobre el RCV. <sup>(14, 15)</sup>.

Existen datos controvertidos en cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) en dos estudios realizados

en pacientes que ya estaban tomando atorvastatina y se les añadió OM3. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico publicado en 2020, se compararon los efectos del ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) de omega-3, en dosis de 4 gramos al día, con aceite de maíz (placebo). Este estudio no logró demostrar beneficios en la disminución del RCV en pacientes con dislipidemia aterogénica y alto riesgo cardiovascular, siendo los resultados evaluados la muerte cardiovascular, el infarto agudo de miocardio/ accidente cerebrovascular no fatal, la necesidad de cirugía de revascularización miocárdica y la angina inestable con requerimiento de hospitalización. Además, en este estudio, se observó un aumento del riesgo de fibrilación auricular, en el grupo tratado con EPA+DHA <sup>(16)</sup>. Los hallazgos de este estudio, son contradictorios a otro, también publicado en 2020, donde se comparó EPA 4 grs/día, con aceite mineral (placebo), que concluyó que el EPA redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares (mismos outcomes que estudio mencionado previamente) en pacientes con alto RCV, uso de estatinas y buen control de LDL, lo que sugiere que podrían existir efectos pleiotrópicos asociados al uso de omega-3 <sup>(17)</sup>.

### 2. Fibratos

Los fibratos, también conocidos como agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas de tipo alfa (PPAR $\alpha$ ), favorecen la oxidación de ácidos grasos e inhiben su síntesis, así como la de los triglicéridos, reduciendo los niveles de estos últimos en un 25% a un 50%. Estos fármacos son los más efectivos para reducir estas lipoproteínas, con mayor potencia que otros medicamentos <sup>(13, 18)</sup>.

Un ECA publicado en 2020 con 56 participantes, buscó demostrar un beneficio adicional en el tratamiento con fenofibrato en sujetos con diabetes mellitus 2 (DM2), microalbuminuria e HTG que ya estaban en tratamiento con estatinas en dosis bajas-moderadas. Tras un periodo de intervención de 180 días, el grupo tratado con fenofibrato logró una reducción significativa respecto a sus valores basales de triglicéridos, ácido úrico y relación albúmina/ creatinina urinaria, sin aumentar la creatininemia. Por lo tanto, en pacientes con HTG y DM2, el fenofibrato podría contribuir a reducir la microalbuminuria sin

riesgo de deterioro de la tasa de filtración glomerular <sup>(19)</sup>. Contradictoriamente en un ECA publicado en 2022, que comparó el efecto de saroglitazar (agonista PPAR dual alfa y gama) con fenofibrato, se observó un mayor aumento de creatinina y transaminasas en el grupo intervenido con fenofibrato <sup>(20)</sup>.

En relación al RCV, se realizó un ECA publicado en 2019, donde se intervino a 56 adultos para comparar los efectos del fenofibrato y niveles de óxido nítrico en plasma, teniendo como base la disminución de la inflamación vascular demostrada en ratas. A las 12 semanas de seguimiento se observó un aumento significativo en la cantidad de óxido nítrico, sin embargo, no hay evidencia en humanos de que este aumento mejore la función endotelial <sup>(21)</sup>.

Un ensayo clínico exploratorio publicado en 2018, demostró que el pemafibrato podría mejorar el metabolismo de la glucosa y reducir indicadores de resistencia a la insulina, por medio del aumento de la captación de glucosa esplácnica en población japonesa (18). En relación al mismo medicamento, en 2022 se presentó el estudio PROMINENT, un ECA doble ciego comparado con placebo, que evidenció tras 3.4 años de seguimiento una reducción importante de los niveles de TG, pero no del RCV, en pacientes con DM2 y DLP aterogénica <sup>(22)</sup>.

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de fibratos se describen los síntomas gastrointestinales y el aumento de transaminasas, y en mucha menor frecuencia se describen mialgias y miositis <sup>(23)</sup>. Sin embargo, una serie de casos publicados en 2018, reportó 13 casos de rabdomiolisis inducida por fenofibrato en monoterapia, además de señalar que, condiciones como enfermedad renal o hepática, hipotiroidismo, DM, sexo femenino, edad avanzada y dosis altas de este grupo de medicamentos son factores de riesgo importante para el desarrollo de este cuadro <sup>(24)</sup>. Por otro lado, un ECA publicado en 2018, que comparó los efectos del omega-3 (4 grs/día), fenofibrato (200 mg/día) y placebo, demostró que este fibrato provocó un aumento significativo de la cantidad de tejido adiposo hepático <sup>(25)</sup>.

### 3. Ácidos grasos Omega-3

Los ácidos grasos omega-3 han sido utilizados hace muchos años para el tratamiento de las dislipidemias y por probables

efectos cardioprotectores, lo cual actualmente aún es controversial.

Un ECA doble ciego publicado en 2021, evaluó el efecto reductor de los ésteres etílicos altamente purificados de omega-3 (OM3-EE) en los TG de adultos chinos, con dosis de 2-4 g/día, y demostró una disminución dosis dependiente de los TG <sup>(26)</sup>. Otro ECA de 2018, que comparó los efectos del fenofibrato versus OM3 en pacientes con esteatosis hepática, observó que la potencia de reducción de TG es mayor con fenofibrato (38%) que con omega-3 (26%) <sup>(25)</sup>. En ese mismo año el estudio ANCHOR observó reducción significativa de los niveles de TG con 4 g/día de etilo de icosapento (un éster etílico puro de ácido eicosapentaenoico, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA]) en comparación al placebo <sup>(27)</sup>.

Un ECA publicado en 2020 determinó que existen diferencias en la biodisponibilidad en sangre del OM3 dependiendo de su forma, características de la dieta y capacidad metabólica. Los ácidos grasos omega-3 monoacilglicerol (OM3-MAG) y los ácidos grasos libres predigeridos (OM3-FFA) mostraron una mayor biodisponibilidad que el éster etílico de OM3 (OM3-EE) y deben considerarse cuando se requieren altas dosis terapéuticas de OM3, como en condiciones cardiovasculares severas (28). En la misma línea, un ECA de 2022, comparó los efectos del EPA combinado con ácido docosapentaenoico (DPA) versus ácido eicosapentaenoico en formulación de éster etílico (EPA-EE), en relación a los efectos sobre el perfil lipídico y los niveles de OM3 en plasma de personas con TG entre 150-499 y cambio en estilo de vida. Lo observado fue que los OM3-FFA tienen menor variación en biodisponibilidad al ser consumidos con alimentos grasos, en comparación a EE, por lo tanto, hubo mayor disminución de TG con EPA+DPA que con EPA+EE <sup>(29)</sup>. Un estudio cruzado exploratorio de 2020, que evaluó niveles plasmáticos de OM3 en sus distintas formas en pacientes con historia de pancreatitis aguda secundaria a HTG, que seguían una dieta baja en grasas, demostró que los niveles plasmáticos de OM3-EE son menores en comparación a OM3-CA incluso en dietas hipolípicas, lo que podría estar explicado por la disminución en la secreción de lipasa pancreática, observada en dietas bajas en grasas, que provocaría una reducción en la absorción de



los OM3-EE, pero no de los OM3-CA<sup>(30)</sup>. Estas diferencias en los niveles plasmáticos cobran especial relevancia en HTG genéticas, caracterizadas por niveles de TG muy altos, ya que la biodisponibilidad mejorada con ambos vehículos podría traducirse en mayores efectos de reducción de TG y, además, mayores efectos cardiovasculares<sup>(28)</sup>. Finalmente, existen datos de un estudio multicéntrico, que incluyó población latina, donde se evaluó la eficacia y seguridad de OM-3 derivado de aceite de krill en pacientes con HTG severa con o sin uso de otros medicamentos. Los resultados mostraron que el aceite de krill reduce los TG, tiene mejor absorción y biodisponibilidad, no incrementa los niveles de LDL y además, es seguro de utilizar<sup>(31)</sup>.

En relación a los efectos secundarios, que ocurren en baja frecuencia, se mencionan el sabor desagradable en boca, y los gastrointestinales, siendo en general mínimos y bien tolerados<sup>(26)</sup>.

## Otros medicamentos

### 1. Metformina

La metformina es el tratamiento farmacológico de primera línea para la DM2 a nivel mundial, y su efecto reductor de TG dosis dependiente, en los estados de ayuno y posprandial, se informó por primera vez en la década del '90. Un estudio piloto investigó la eficacia de la administración preprandial de metformina sobre la HTG posprandial y los efectos gastrointestinales relacionados en pacientes con DM2, y mostró que la administración del fármaco 30 minutos antes de las comidas redujo significativamente los niveles de TG postprandiales en plasma (efecto ya observado previamente en animales), aumentó la saciedad y sin una exacerbación marcada de los efectos adversos gastrointestinales. Este estudio mostró que un simple cambio en el momento de la administración del fármaco representa un enfoque novedoso para mejorar las estrategias de reducción de TG en pacientes diabéticos<sup>(32)</sup>.

### 2. Agonista dual de PPAR- $\alpha/\gamma$ : Saroglitazar

Un ensayo clínico randomizado comparó la acción del fenofibrato (160 mg) frente al saroglitazar (4 mg) en la reducción de los niveles de lípidos, incluyendo los TG, en 82 pacientes con HTG moderada a grave durante 18 semanas. Se observó un mayor porcentaje de reducción de niveles de TG en el grupo intervenido con saroglitazar (55% versus

41%), con una proporción de efectos adversos similares entre ambos grupos. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la mejoría en el resto de las lipoproteínas, pero destaca que en ambos grupos se observó un aumento en los niveles de colesterol LDL, esperable debido a la lipólisis del VLDL que genera formas no aterogénicas de LDL. Por lo tanto, se concluyó que el tratamiento con saroglitazar no fue inferior al fenofibrato<sup>(20)</sup>. Este fármaco no está aún disponible en Chile ni Estados Unidos

### 3. Evinacumab

Es un anticuerpo monoclonal capaz de reducir los niveles de TG y otros lípidos mediante su acción como un inhibidor de la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), la cual inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa, aumentando los triglicéridos y otros lípidos. Un ECA demostró que este anticuerpo es efectivo en la reducción de los niveles de TG y otros lípidos, lo que impactó positivamente en la disminución del RCV. Además, mostró ser bien tolerado, y tener efectos adversos leves, principalmente elevación de transaminasas que no requirieron suspender el tratamiento. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota. No se encuentra disponible en Chile.<sup>(33)</sup>

### 4. Inhibidor de la ketohexokinasa

La ketohexokinasa es una enzima que inicia la vía metabólica de la fructosa. Estudios demostraron que dietas ricas en fructosa contribuyen a disfunción metabólica que conduce hacia insulinoresistencia, neolipogénesis, esteatosis hepática, aumentando riesgo de DM2, esteatosis hepática no alcohólica, RCV, y comorbilidades relacionadas. En 2021 se publicó un ECA en ratas, que evaluó los efectos de la inhibición farmacológica de esa vía, demostrando reducción de hiperinsulinemia y de los niveles de TG. A raíz de estos hallazgos, en el mismo estudio se evaluó este fármaco en humanos, observándose aumento de los niveles de fructosa en plasma, lo que disminuiría el riesgo de disfunción metabólica. Esto podría representar a futuro, una nueva vía para reducir la HTG<sup>(34)</sup>.

### 5. LLF580

Esta molécula, que se encuentra aún en estudio, es un análogo del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), que en estudios con animales demostró inducir

la captación de glucosa en los adipocitos, mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir los niveles de colesterol LDL y triglicéridos. Este fármaco se sometió a estudios de seguridad en seres humanos, donde en un ensayo clínico multicéntrico realizado a 61 adultos demostró ser eficaz y seguro a las 12 semanas de administración inyectable semanal, con reducción de TG de un 54%, en los niveles de grasa hepática en un 52%, aumento del HDL y reducción de transaminasas <sup>(35)</sup>. El LLF580 podría representar a futuro un tratamiento efectivo para el manejo del síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad, siendo necesario más investigaciones con mayor número de sujetos en estudio, y periodos de seguimiento más extendidos.

## 6. Glybera

El fármaco Glybera fue aprobado por la FDA en 2012 para el manejo de adultos con déficit familiar de lipoproteinlipasa (LPL), HTG y pancreatitis aguda a repetición pese a una dieta estricta. Corresponde a un adenovirus modificado, al cual se le asoció un vector subtipo 1 con la función de la LPL. Se demostró que una dosis administrada por vía intramuscular en el muslo, condujo a una reducción marcada en TG plasmáticos a las 12-14 semanas de suministrado el fármaco, asociado a un aumento de la expresión del gen de LPL y actividad biológica de esta a nivel muscular. En el seguimiento a 6 años, demostró reducción en la incidencia de pancreatitis aguda en estos pacientes. Debido a que su grupo objetivo era pequeño, hubo poca prescripción del fármaco y tuvo un elevado costo, lo que llevó a discontinuar su producción <sup>(36)</sup>.

## Conclusiones

La elevada prevalencia de la HTG y sus complicaciones gastrointestinales y cardiovasculares hace necesario conocer los hallazgos con respecto a su tratamiento. El tratamiento no farmacológico es fundamental, siendo la actividad física y la nutrición los pilares para el manejo de la HTG. Basado en estudios recientes, además de las recomendaciones alimentarias habituales, las dietas bajas en fructosa y esquemas calóricos menos usados como la restricción calórica intermitente aparecen como opciones novedosas y con evidencia que justifica su uso.

Cuando el manejo no farmacológico es insuficiente, las estatinas son efectivas para disminuir los niveles de TG y

el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, siendo los medicamentos de elección en pacientes con HTG y RCV alto, como monoterapia o en terapia combinada con fibratos u omega-3, cuya asociación provee de un mayor efecto hipolipemiante, además de haber estudios que sugieren reducción en RCV residual.

Con respecto a los fibratos, la eficacia en la disminución de eventos cardiovasculares no supera al de las estatinas, por lo que no se consideran de primera línea en HTG con alto RCV. De las opciones disponibles, en atención primaria se cuenta con gemfibrozilo, siendo una buena alternativa en el manejo de la HTG en pacientes con RCV bajo, valorando si el usuario presenta factores de riesgo de desarrollo de rabdomiolisis que puedan contraindicar su uso. El fenofibrato es una alternativa más potente que el gemfibrozilo para reducir los TG, y en pacientes que no logran metas con medidas no farmacológicas más estatinas a dosis altas, se puede utilizar en combinación.

El omega-3 como monoterapia no ha demostrado superioridad sobre las estatinas ni los fibratos. Además, los estudios que evidenciaron una disminución del RCV emplearon dosis elevadas que requerían la ingesta de múltiples cápsulas al día para alcanzarlas. Se necesitan nuevas investigaciones para evaluar el impacto a mediano y largo plazo del omega-3 en la incidencia de eventos cardiovasculares, ya que los resultados de los estudios analizados presentan contradicciones con respecto a los efectos del OM3 en la reducción del RCV.

En relación con la metformina, se observaron beneficios en pacientes con DM2 e HTG al ser administrada preprandial, disminuyendo los niveles de TG postprandiales, sin exacerbación de los efectos adversos gastrointestinales, por lo que es una estrategia de fácil implementación y con efectos demostrados. Otros fármacos en estudio como los agonistas duales de PPAR- $\alpha/\gamma$ , los inhibidores de la ketoheksokinasa y los análogos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 son alternativas prometedoras que requieren más investigación y costos accesibles para su eventual llegada a los arsenales farmacoterapéuticos en Chile.

## Bibliografía

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/

ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3168–209.)

2. Hernandez P, Passi N, Modarressi T, et al. Clinical management of hypertriglyceridemia in the prevention of cardiovascular disease and pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(11):72. doi: 10.1007/s11883-021-00962-z.

3. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016 - 2017, Segunda entrega de resultados. [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS\\_MINSAL\\_31\\_01\\_2018.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf)

4. Wolska A, Yang Z-H, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment: New approaches in management and treatment. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2020;31(6):331–9. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MOL.0000000000000710>

5. Ministerio de Salud, Chile. Orientación Técnica Dislipidemias. 2018. Recuperado el 4 de abril de 2023, de <http://soched.cl/guias/Dislipidemias-MINSAL-Chile-2018.pdf>

6. Frank L J Visseren, Et Al, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, September 2021, Pages 3227–3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

7. Wolska A, Yang Z-H, Remaley Et Al. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment: New approaches in management and treatment. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2020;31(6):331–9. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MOL.0000000000000710>

8. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* [Internet]. 2019;321(4):364–73. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.20045>

9. Wang Y, Shen L, Xu D. Aerobic exercise reduces triglycerides by targeting apolipoprotein C3 in patients with coronary heart

disease. *Clin Cardiol.* 2019 Jan;42(1):56-61. doi: 10.1002/clc.23104. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30511426

10. Gutierrez JA, Liu W, Perez S, Et Al. Pharmacologic inhibition of ketohexokinase prevents fructose-induced metabolic dysfunction. *Mol Metab.* 2021 Jun;48:101196. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101196.

11. Jung SJ, Kim WR, Oh MR, Et Al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Assessing the Effects of Angelica Gigas Nakai Extract on Blood Triglycerides. *Nutrients.* 2020 Jan 31;12(2):377. doi: 10.3390/nu12020377. PMID: 32023922 Free PMC article. *Clinical Trial.*

12. Maroofi M, Nasrollahzadeh J. Effect of intermittent versus continuous calorie restriction on body weight and cardiometabolic risk markers in subjects with overweight or obesity and mild-to-moderate hypertriglyceridemia: a randomized trial. *Lipids Health Dis.* 2020 Oct 7;19(1):216. doi: 10.1186/s12944-020-01399-0. PMID: 33028352.

13. Sascău R, Clement A, Radu R, Et Al. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants as Silent Promoters of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Other Metabolic Disorders: A Review. *Nutrients.* 2021;13(6):1774. Published 2021 May 22. doi:10.3390/nu13061774

14. Woo JS, Hong SJ, Cha DH, Et Al. Comparison of the Efficacy and Safety of Atorvastatin 40 mg/ω-3 Fatty Acids 4 g Fixed-dose Combination and Atorvastatin 40 mg Monotherapy in Hypertriglyceridemic Patients who Poorly Respond to Atorvastatin 40 mg Monotherapy: An 8-week, Multicenter, Randomized, Double-blind Phase III Study. *Clin Ther.* 2021 Aug;43(8):1419-1430. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.001. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34332788

15. Jun JE, Jeong IK, Yu JM, Et Al. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Metab J.* 2020 Feb;44(1):78-90. doi: 10.4093/dmj.2018.0265. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31237134 Free PMC article. *Clinical Trial.*

16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Et Al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Dec 8;324(22):2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258.

17. Chapman MJ, Zamorano JL, Parhofer KG. Reducing residual cardiovascular risk in Europe: Therapeutic



implications of European medicines agency approval of icosapentethyl/eicosapentaenoic acid. *Pharmacol Ther.* 2022 Sep;237:108172. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108172.

18. Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Suganami H, Araki E. Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  modulator, pemafibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance. *J Diabetes Investig.* 2018 Nov;9(6):1323-1332. doi: 10.1111/jdi.12845. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29603684.

19. Sun X, Liu J, Wang G. Fenofibrate decreased microalbuminuria in the type 2 diabetes patients with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2020 May 23;19(1):103. doi: 10.1186/s12944-020-01254-2. PMID: 32446306.

20. Rodríguez-Gutiérrez R, González JG, Parmar D, Shaikh F, Cruz-López P. Saroglitazar is noninferior to fenofibrate in reducing triglyceride levels in hypertriglyceridemic patients in a randomized clinical trial. *J Lipid Res.* 2022 Jul;63(7):100233. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100233. Epub 2022 May 21. PMID: 35605678.

21. Esenboga K, Çiçek ÖF, Oktay AA, Ayril PA, Gürlek A. Effect of fenofibrate on serum nitric oxide levels in patients with hypertriglyceridemia. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Jul;28(7):931-936. doi: 10.17219/acem/94161. PMID: 31237119.

22. Das Pradhan, A., Glynn, R. J., Fruchart, J. C., Et Al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *The New England Journal of medicine,* 2022, 387(21), 1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>

23. Jover Fernández A, Hernández Mijares A. Fibratos: efectos farmacológicos. *Clin Investig Arterioscler.* 2012;24(1):19-23. doi: 10.1016/j.arteri.2011.09.002.

24. Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(14):e0318. doi: 10.1097/MD.00000000000010318. PMID: 29620657.

25. Oscarsson J, Önerhag K, Risérus U, Et Al. Effects of free omega-3 carboxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Lipidol.* 2018 Nov-Dec;12(6):1390-1403.e4. doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.003.

26. Dunbar RL, Gaudet D, Davidson M, Et Al. Omega-3 fatty acid exposure with a low-fat diet in patients with past hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis; an exploratory, randomized, open-label crossover study. *Lipids Health Dis.* 2020 May 30;19(1):117. doi: 10.1186/s12944-020-01295-7. PMID: 32473640

27. Brinton EA, Ballantyne CM, Guyton JR, Et Al. Lipid Effects of Icosapent Ethyl in Women with Diabetes Mellitus and Persistent High Triglycerides on Statin Treatment: ANCHOR Trial Subanalysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2018 Sep;27(9):1170-1176. doi: 10.1089/jwh.2017.6757. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29583081 Free PMC article. Clinical Trial.

28. Cuenoud B, Rochat I, Gosoni ML, Et Al. Monoacylglycerol Form of Omega-3s Improves Its Bioavailability in Humans Compared to Other Forms. *Nutrients.* 2020 Apr 7;12(4):1014. doi: 10.3390/nu12041014. PMID: 32272659.

29. Maki KC, Bays HE, Ballantyne CM, Et Al. A Head-to-Head Comparison of a Free Fatty Acid Formulation of Omega-3 Pentaenoic Acids Versus Icosapent Ethyl in Adults With Hypertriglyceridemia: The ENHANCE-IT Study. *J Am Heart Assoc.* 2022 Mar 15;11(6):e024176. doi: 10.1161/JAHA.121.024176.

30. Qi L, Zhang Q, Zheng Z, Et Al. Treatment of Chinese Patients with Hypertriglyceridemia with a Pharmaceutical-Grade Preparation of Highly Purified Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Ethyl Esters: Main Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Vasc Health Risk Manag.* 2021 Sep 15;17:571-580. doi: 10.2147/VHRM.S325217. eCollection 2021. PMID: 34552329

31. Mozaffarian D, Maki KC, Bays HE, Et Al; TRILOGY (Study of CaPre in Lowering Very High Triglycerides) investigators. Effectiveness of a Novel  $\omega$ -3 Krill Oil Agent in Patients With Severe Hypertriglyceridemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Jan 4;5(1):e2141898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41898. PMID: 34989797.

32. Sato D, Morino K, Ogaku S, Et Al. Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized cross-over pilot study. *J Diabetes Investig.* 2019 Sep;10(5):1284-1290. doi: 10.1111/jdi.13016. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30688410

33. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, Et Al. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With a Monoclonal

Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):470-486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107. PMID: 31242752.

34. Gutierrez JA, Liu W, Perez S, Et Al. Pharmacologic inhibition of ketohexokinase prevents fructose-induced metabolic dysfunction. *Mol Metab*. 2021;48:101196. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101196.

35. Rader DJ, Maratos-Flier E, Nguyen A, Et Al. LLF580, an FGF21 Analog, Reduces Triglycerides and Hepatic Fat

in Obese Adults With Modest Hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 1;107(1):e57-e70. doi: 10.1210/clinem/dgab624. PMID: 34431493.

36. Hernandez P, Passi N, Modarressi T, Et Al. Clinical Management of Hypertriglyceridemia in the Prevention of Cardiovascular Disease and Pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Sep 13;23(11):72. doi: 10.1007/s11883-021-00962-z.