

Uso terapéutico de ácidos grasos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia grave

Durante los últimos años han sido publicados varios estudios que han puesto de relieve la utilidad terapéutica de los ácidos grasos omega-3 en patologías diversas. Los efectos en patologías cardiometabólicas son los que han contado con las mayores evidencias científicas de su utilidad terapéutica, debido sobre todo a su efecto reductor de triglicéridos^{1,2,3}.

T. Tejerina y F. Civeira

Existen una gran variedad de compuestos en el mercado entre los llamados “suplementos alimenticios” basados en ácidos grasos omega-3. En este artículo solo revisaremos y nos basaremos en los ensayos clínicos que se han realizado con unas concentraciones y pureza de omega-3 bien definidas, es decir de los ácidos grasos omega-3 como fármaco, en forma de ésteres etílicos de los ácidos eicosapentaenoico (EPA etil ester, 460mg) y docosahexaenoico (DHA etil ester, 380mg) disponibles como medicamento de prescripción en muchos países, entre ellos el nuestro.

Sus efectos a nivel de reducción de triglicéridos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada con estatinas, están perfectamente definidos mediante ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y comparados frente a placebo. El mecanismo de acción por el cual los ácidos omega-3 reducen los triglicéridos está relacionado con sus acciones a nivel de varios receptores nucleares, implicados en la síntesis/catabolismo de los triglicéridos. Se ha demostrado un efecto reductor de los ácidos omega-3 de la síntesis/activación del factor de transcripción hepático Sterol Regulatory Element Binding protein (SREBP)-1c, que estimula la síntesis de enzimas lipogénicas. Por otro lado, los ácidos omega-3 son ligandos naturales del factor nuclear PPAR α , involucrado en el catabolismo de triglicéridos⁴. La interferencia con ambas vías redundaría en una reducción de la secreción de VLDL hepáticas (vía SREBP) y en un aumento de su catabolismo (vía PPAR α)⁴.

Teniendo en cuenta estas premisas, se pretende poner de manifiesto con este artículo cual es el perfil de pacientes que más se puede beneficiar del tratamiento con este tipo de fármacos y en qué situaciones clínicas concretas puede ser más recomendado su uso.

Adicionalmente, presentan otra serie de acciones que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, como son sus acciones antiinflamatoria, antioxidante, reductores de la presión arterial y antiagregante^{5,6}.

Su eficacia en la reducción de triglicéridos, sus características farmacocinéticas favorables (de absorción, unión a proteínas, metabolismo y eliminación) y su seguridad en monoterapia o en combinación con estatinas, hacen de estos fármacos una buena opción terapéutica.

La hipertrigliceridemia grave como factor de riesgo cardiovascular

A pesar de que el papel del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) como factor de riesgo cardiovascular de primer orden es ampliamente reconocido⁷ y que su descenso por medio de estrategias terapéuticas ha reducido significativamente la mortalidad cardiovascular⁵, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un reto importante para la salud pública en los países desarrollados. En Europa, la mortalidad cardiovascular es responsable del 50% de todas las muertes que se producen al año⁸. Aunque existen evidencias de que el tratamiento

T. Tejerina¹ y F. Civeira².

¹Catedrática de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.
²Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Complutense de Madrid.

Correspondencia:

T. Tejerina. Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n. E-mail: teje@med.ucm.es

Coordinado por Teresa Tejerina

Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,

con estatinas reduce el riesgo relativo de presentar un episodio coronario alrededor de un 30% (aproximadamente un 23% por cada mmol/l [39 mg/dL] de reducción del c-LDL)⁹ (Figura 1), un porcentaje importante de los pacientes participantes en los grandes ensayos con estatinas, presenta un cuadro coronario en los 5 años de duración del seguimiento, es decir, sigue habiendo un porcentaje importante de eventos (60-70%) que no se evitan⁷. Este porcentaje de episodios no evitados a pesar de recibir un tratamiento adecuado, es el denominado “riesgo residual”¹⁰.

Los efectos de los ácidos grasos omega-3 a nivel de reducción de triglicéridos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada con estatinas, están perfectamente definidos mediante ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, comparados frente a placebo

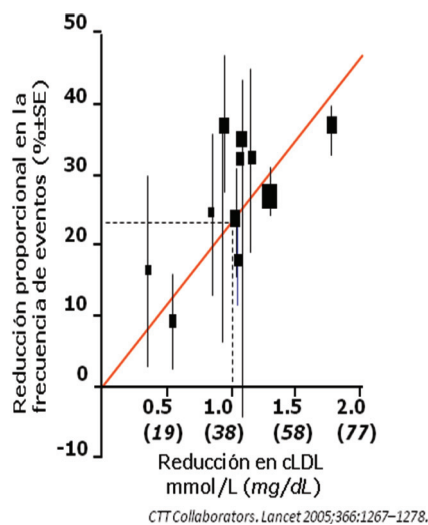


Figura 1. Reducción de eventos cardiovasculares vs reducción de cLDL¹¹.

Para reducir el “riesgo residual” parece necesario intervenir, o sobre los factores de riesgo sobre los cuales no se ha intervenido con anterioridad (dislipidemia aterogénica, diabetes, hipertensión, tabaco, trastornos de la coagulación, dieta, sedentarismo, etc) (Figura 2) o potenciando la actuación previamente establecida, bien sobre la reducción de c-LDL, o reduciendo otras lipoproteínas aterogénicas ricas en triglicéridos, o aumentando el efecto antiaterogénico de las lipoproteínas de alta densidad(HDL).

Por tanto existen otros factores lipídicos, además del c-LDL, que parecen contribuir de forma importante a la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Concretamente la hipertrigliceridemia (acompañada en la mayoría de los casos con niveles bajos de c-HDL) es un factor de

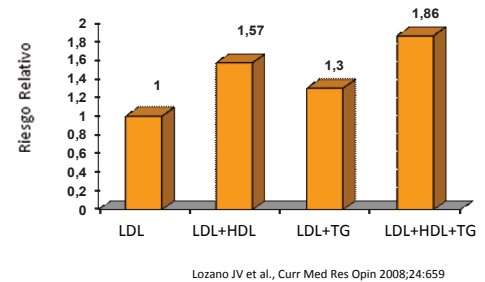


Figura 2. Contribución al riesgo vascular de los cambios en los niveles de parámetros lipídicos, tomando como referencia (RR = 1) el aumento de LDL¹².

riesgo que contribuye a esta mortalidad residual que queda tras el control de las cifras de c-LDL. Las hipertrigliceridemias graves son un importante problema clínico por su frecuencia, y el riesgo cardiovascular y de pancreatitis que asocian, por lo que su tratamiento es imprescindible. Son pacientes con hipertrigliceridemia grave:

1. Aquellos sujetos con concentraciones muy altas de triglicéridos en ayunas, pacientes con 500 mg/dL en al menos dos ocasiones diferentes.
2. Sujetos con cifras de triglicéridos elevadas e historia de pancreatitis aguda no aclarada. Se consideran concentraciones altas de triglicéridos cuando se encuentran por encima de 200 mg/dL.
3. Sujetos afectados de hiperlipemias mixtas genéticas con grave riesgo cardiovascular asociado. Entre ellas destacan la Hiperlipemia Familiar Combinada y la Disbetalipoproteinemia Familiar cuando las concentraciones de colesterol no-HDL sean superiores a 220 mg/dL y los triglicéridos se encuentren altos (>200 mg/dL).
4. Sujetos con riesgo cardiovascular muy elevado por presentar enfermedad cardiovascular sintomática, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad renal crónica, y que presentan la triada lipídica: aumento de colesterol no-HDL superior a 100 mg/dL; triglicéridos superiores a 200 mg/dL, y colesterol HDL inferior a 35 mg/dL

Los niveles elevados de triglicéridos (TG) son un marcador de una elevación de partículas lipoprotéicas ricas en TG (íntimamente relacionado con la combinación de altos niveles de colesterol no-HDL y bajos niveles de c-HDL) y constituye un factor de riesgo cardiovascular, que ha sido puesto de manifiesto en diferentes estudios. En el Copenhagen City Heart Study, se encontró un aumento en el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio a medida que aumentaba el nivel de TG y sobre todo con valores de TG por encima de 450 mg/dL¹³. En otros estudios, como el PROCAM¹⁴ o el Framingham se observan resultados que apuntan en la misma dirección: a medida que aumentan los niveles de TG, aumenta el riesgo cardiovascular, sobre todo si el paciente presenta además otros factores de riesgo, como por ejemplo un aumento de c-LDL (Figura 3).

Por otro lado, los niveles elevados de TG (por encima de 500 mg/dL), además de conferir un riesgo cardiovascular al paciente, también suponen, un riesgo evidente de sufrir episodios de pancreatitis aguda¹⁶.

Tanto en casos de hipertrigliceridemia moderada (valores de TG entre 200-500 mg/dL) como en casos de hipertrigliceridemia grave (valores de TG por encima de 500 mg/dL) es necesario un tratamiento que corrija estos niveles hasta valores óptimos (por debajo de 150 mg/dL). Este

tratamiento pasa ineludiblemente por un primer paso; en que las medidas higiénico dietéticas que incluyen la corrección de sobrepeso u obesidad si existen, el aumento de la actividad física, y la reducción de la ingesta de alcohol, grasa saturada e hidratos de carbono simples son el tratamiento de elección en todas las formas de hipertrigliceridemia, y en muchas ocasiones llegan a normalizar el perfil lipídico, y por tanto, los fármacos hipolipemiantes deberán utilizarse cuando estas medidas hayan fracasado.

Ahora bien, en muchos casos, los cambios en el estilo de vida no son suficientes para conseguir unos niveles de TG satisfactorios y es necesario un tratamiento farmacológico.

Eficacia de ácidos grasos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia

Como ya se ha comentado, los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos actuando a nivel de varios receptores nucleares, implicados en su síntesis/degradación. Producen un efecto reductor de la síntesis/activación del factor de transcripción hepático Sterol Regulatory Element Binding protein (SREBP)-1c, que estimula la síntesis de enzimas lipogénicas. Por otro lado, los ácidos omega-3 son ligandos naturales del factor nuclear PPAR α , involucrado en el catabolismo de triglicéridos.

En muchos casos, los cambios en el estilo de vida no son suficientes para conseguir unos niveles de triglicéridos satisfactorios y es necesario un tratamiento farmacológico

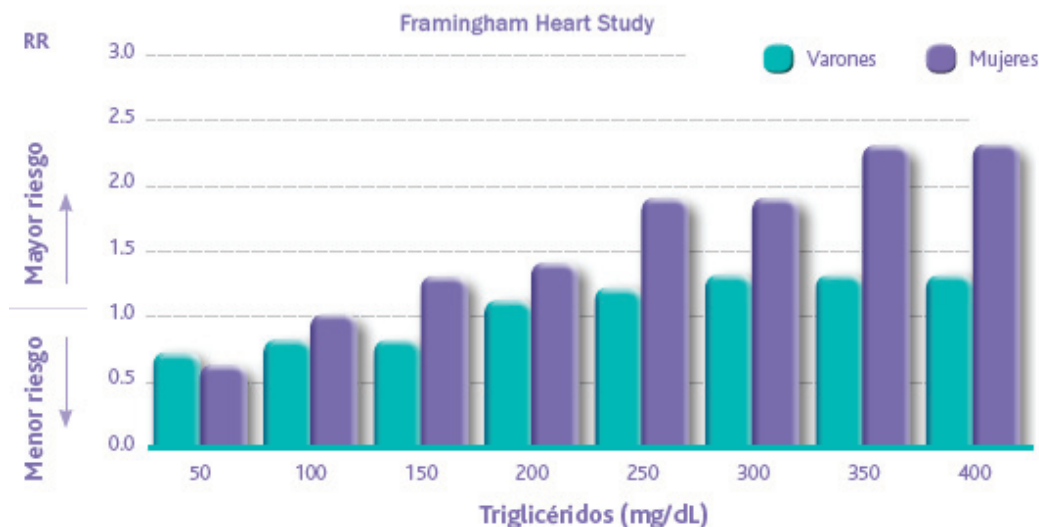


Figura 3. Riesgo de complicaciones cardiovasculares en función de la concentración de triglicéridos en el estudio Framingham¹⁵.

Los estudios clínicos demuestran que el tratamiento conjunto de ácidos grasos omega-3 de prescripción y estatinas, no incrementa el nivel de efectos secundarios producidos por las estatinas (miopatías, miositis o rabdomiolisis)

La interferencia con ambas vías redonda en una reducción de la secreción de VLDL hepáticas (vía SREBP) y en un aumento de su catabolismo (vía PPAR α).

Existen suficientes evidencias científicas^{1,2,3} que demuestran que los ácidos omega-3 de prescripción a dosis altas (4 g/día) son un tratamiento eficaz y seguro, tanto en monoterapia (para el tratamiento de la hipertrigliceridemia familiar y valores de TG generalmente >500 mg/dL), como en terapia combinada con estatinas, en la dislipemia mixta, con valores moderadamente altos de triglicéridos, pero con un elevado riesgo cardiovascular por la asociación con otros factores de riesgo.

El estudio de Harris et al., 1997¹⁷ prospectivo, doble ciego, controlado con placebo y paralelo tenía como objetivo analizar los efectos de los ácidos omega-3 de prescripción en 42 pacientes con niveles de TG entre 500-2002 mg/dl. Los resultados mostraron que el tratamiento con ácidos omega-3 de prescripción (4 g/día, durante 16 semanas) redujo eficazmente las concentraciones séricas de TG en un 45% ($\pm 23\%$; $p < 0,0001$ vs basal), mientras que en el grupo placebo hubo un aumento del 16% ($\pm 35\%$; $p < 0,0001$). También hubo una reducción del c-VLDL de un 32% ($\pm 20\%$; $p = 0,001$), así como un incremento de 0,64 mg/dl del c-LDL ($\pm 0,98$ mg; $p = 0,0014$). Es importante destacar también que el tratamiento con ácidos omega-3 de prescripción no tuvo ningún impacto en ninguno de los paneles de seguridad medidos incluyendo la glucosa, hemoglobina A1c, enzimas hepáticas, función del riñón y recuento de plaquetas.

A su vez, el estudio de Stalenhoef et al., 2000¹⁸ demuestra que en pacientes con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 354-2480 mg/dL), tratados durante 12 semanas con gemfibrozilo 1200 mg o ácidos omega-3 de prescripción 4 g/día, el descenso de triglicéridos en ambos grupos fue similar (40,4% vs 37,1% respectivamente, $p > 0,05$).

Por otro lado, en el estudio de Davidson et al., 2006¹⁹, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico se evaluaron la reducción del colesterol no-HDL, TG, y otros parámetros lipídicos con las dosis terapéuticas de ácidos omega-3 de prescripción adicional al efecto de es-

tatinas. Se incluyeron 254 pacientes que tomaron, de forma abierta, simvastatina 40mg durante 8 semanas. Al final de estas 8 semanas, aquellos pacientes con niveles de c-LDL controlados o con un máximo de 10% por encima de los valores óptimos y que presentaban TG elevados (en ayunas entre 200 mg/dl y 500 mg/dl) fueron aleatorizado en dos grupos, grupo 1: recibieron simvastatina (40 mg/día) más ácidos omega-3 de prescripción (4 g/día), grupo 2: recibieron simvastatina más placebo, el estudio duró 8 semanas. El grupo tratado con ácidos omega-3 de prescripción, de forma adicional a lo que ya se había conseguido con el tratamiento en monoterapia con simvastatina, redujo los niveles de TG en un 29,5% ($\pm 18,7\%$; $p < 0,001$), vs -3,5% ($\pm 22\%$) en el grupo placebo, y de colesterol no-HDL en un 9% ($\pm 14\%$; $p < 0,001$) vs -1,5% ($\pm 11\%$) en el grupo placebo. El c-HDL se incrementó en un 3,4% ($\pm 9\%$, $p < 0,001$) vs -1,1% ($\pm 9\%$) en el grupo placebo.

Datos provenientes de diversos estudios^{1,2,3} sitúan la cifra de descenso de triglicéridos con el tratamiento con ácidos omega-3 de prescripción entre 20 y 45%. *Es de destacar que en todos los ensayos clínicos en los que se combina ácidos omega-3 de prescripción con estatinas han mostrado que la combinación es segura y bien tolerada en la práctica clínica habitual.* Este hecho es de vital importancia si tenemos en cuenta que se han descrito efectos secundarios musculares: mialgias, miositis, rabdomiolisis, en algunos casos graves, con el tratamiento en combinación de estatinas y fibratos, lo que obliga a no poder utilizar en ocasiones la combinación estatinas-fibratos^{20,21,22} y utilizar otros fármacos como opciones terapéuticas para disminuir los triglicéridos. Entre estas opciones se encuentran los ácidos omega-3 de prescripción y ácido nicotínico-laropiprant. El estudio HPS2-THRIVE (ácido nicotínico-laropiprant) ha comunicado una frecuencia alta de efectos secundarios no esperados lo que ha llevado a su retirada del mercado.

A partir de los resultados obtenidos en ensayos clínicos con ácidos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia, las diferentes guías de tratamiento europeas y americanas de la dislipemia reconocen estos fármacos, los ácidos grasos omega-3 como una opción terapéutica en el tratamiento de esta patología⁵.

- La hipertrigliceridemia grave, asociada a otros factores de riesgo, es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden.
- La hipertrigliceridemia grave pueden ser responsables de pancreatitis aguda.
- Los efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 de prescripción (EPA/DHA; 460/380mg) han sido ampliamente documentados.
- La eficacia de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4g) en pacientes con hipertrigliceridemia está avalada por los resultados en los ensayos clínicos.

Uso de ácidos grasos omega-3 de prescripción en diversos grupos de pacientes

Los ácidos grasos omega-3 son fármacos eficaces en la reducción de los niveles de triglicéridos en todos los pacientes con hipertrigliceridemia y seguros como han demostrado en los numerosos ensayos publicados, y además cobran especial relevancia en determinados situaciones concretas, cuando el empleo de fibratos como opción terapéutica no se considera posible, o bien no es suficiente para el control óptimo del paciente.

Pacientes con enfermedad renal grave

Los pacientes con enfermedad renal crónica, y en particular los que requieren diálisis, presentan un incremento notable de enfermedad cardiovascular en relación con la población general, estando catalogados como pacientes de muy alto riesgo por las recientes guías del manejo del paciente dislipémico⁵, y es importante evitar la prescripción de fármacos que afecten la función renal. El perfil lipídico en pacientes con insuficiencia renal muestra cambios cualitativos y cuantitativos, y la dislipemia se acentúa a medida que progresa la insuficiencia renal. La dislipemia urémica se asemeja a la dislipemia diabética, con niveles elevados de TG (por aumento de la producción y descenso del catabolismo) y niveles bajos de c-HDL. El c-LDL no experimenta cambios en estadios iniciales de la insuficiencia renal, y

aumenta en estadios más avanzados de la enfermedad.

Las guías europeas del manejo de la dislipemia recomiendan el uso de estatinas (a bajas dosis y con poca eliminación renal y de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4 g)⁵ en pacientes en enfermedad renal, dado que existen evidencias de que el fenofibrato puede incrementar la creatinina sérica, lo que plantea problemas en el enfermo renal⁵.

Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos positivos sobre la inflamación, pueden corregir la dislipemia y reducir la incidencia de accidentes cardiovasculares. En el estudio de Svensson²³ en pacientes hemodializados en prevención secundaria tras sufrir un primer infarto de miocardio (IAM), el tratamiento con ácidos grasos omega-3, dos gramos al día logró importantes reducciones en el número de infartos posteriores.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

El tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia grave con ácidos grasos omega-3 de prescripción no está contraindicado aun cuando el paciente presente una enfermedad hepática²⁴, independientemente de su gravedad. Los posibles efectos secundarios a nivel hepático son raros, aunque se recomienda (como en la mayoría de los fármacos hipolipemiantes) la monitorización de las enzimas hepáticas en tratamientos cuando se utilizan las dosis más altas.

En contraposición a otros hipolipemiantes, como algunas estatinas o los fibratos que se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente por la vía del citocromo P450, los ácidos omega-3 no se metabolizan por la vía de P450. Su metabolismo, se basa en la β -oxidación y, a pesar de que en el hígado se incorpora a las VLDL en forma de triglicéridos, no es metabolizado hepáticamente por la vía del citocromo P450, evitando así interacciones farmacológicas con otros fármacos.

De forma adicional, se ha descrito el beneficio del tratamiento con ácidos grasos omega-3 en pacientes que presentan esteatosis hepática no alcohólica, mejorando las características bioquímicas, hemodinámicas y ultrasonográficas en estos pacientes²⁵.

Las diferentes guías de tratamiento europeas y americanas de la dislipemia reconocen estos fármacos, los ácidos grasos omega-3, como una opción terapéutica en el tratamiento de esta patología

Interacciones medicamentosas y efectos adversos

Como se ha mencionado anteriormente, los ácidos grasos omega-3 no se metabolizan por el citocromo P450, vía de metabolización de numerosos fármacos, por lo que las interacciones a este nivel no se producen¹⁹. Tampoco utilizan los transportadores comúnmente utilizados en la absorción de fármacos a nivel intestinal, puesto que siguen las rutas de absorción típicas de los ácidos grasos. En el plasma no se vehiculizan por la albúmina, sino en forma de lipoproteínas (quilomicrones y VLDL); por tanto las interacciones farmacológicas a nivel farmacocinético son escasas y con ello también es baja la probabilidad de producirse efectos adversos debido a interacciones con otros fármacos. El único punto de interacciones descrito, hasta el momento, ha sido pacientes que tomen las dosis más altas de ácidos grasos omega-3 (4 g) y fármacos anticoagulantes orales en los que se ha observado un efecto antiagregante potenciado.

Está ampliamente admitido que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 (2-4 g al día) es seguro en relación a la frecuencia de efectos adversos. Cuando estos se producen, suelen ser debidos a efectos a nivel gastrointestinal (dispepsia, fundamentalmente)¹⁹. Además, los estudios clínicos demuestran que el tratamiento conjunto con estatinas, no incrementa el nivel de efectos secundarios producidos por las estatinas (miopatías, miositis o rabdomiolisis)³.

Resumen

Existen suficientes evidencias científicas^{1,2,3} que demuestran que los ácidos grasos omega-3 de prescripción a dosis altas (4g/día) son un tratamiento eficaz y seguro de la hipertrigliceridemia, tanto en monoterapia, como en terapia combinada con estatinas. Destacando la seguridad demostrada en todos los ensayos clínicos en los que se combina ácidos grasos omega-3 (2-4 g) con estatinas, no incrementándose los efectos secundarios producidos por las estatinas (miopatías, miositis o rabdomiolisis). Las diferentes guías de tratamiento europeas y americanas de la dislipemia reconocen estos fármacos, los ácidos grasos omega-3, como una opción terapéutica en el tratamiento de las hipertrigliceridemia. Las guías europeas del manejo de la disli-

pemia recomiendan el uso de estatinas (a bajas dosis y no eliminadas a nivel renal) y de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4 g)⁵ en pacientes en enfermedad renal crónica.

El uso de ácidos grasos omega-3 (2-4 g) en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave debería ser la 1ª opción terapéutica en casos de:

- Pacientes con enfermedad renal grave.
- Pacientes con enfermedad hepática grave o cirrosis biliar.
- Pacientes con efectos secundarios a fibratos o que presenten interacciones a fibratos que aumenten los efectos secundarios de éstos.
- Pacientes con efectos secundarios a fibratos debidos a sus interacciones con otros fármacos.
- Pacientes que desarrollen toxicidad muscular por el uso de fibratos, especialmente en aquellos con predisposición (hipotiroidismo, mayores de 70 años, hipoalbuminemia, alcoholismo, en tratamiento con estatinas o antecedentes de miopatías).

Las guías europeas del manejo de la dislipemia recomiendan el uso de estatinas (a bajas dosis y no eliminadas a nivel renal) y de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4 g) en pacientes en enfermedad renal

BIBLIOGRAFÍA

- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M et al. Safety and efficacy of Ácidos omega-3 de prescripción in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(5-6):385-91.
- Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000; 153:129-38.
- Davidson MH., et al., Efficacy and tolerability of adding prescription Omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatina 40mg in hypertriglyceridemic patients: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:1354-1367.
- Davidson MH. Mechanisms for the Hypotriglyceridemic Effect of Marine Omega-3 Fatty Acids. *Am J Cardiol.* 2006;98:27i-33i.
- Burillo E, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Fiddymont S, Bea AM, Jorge I, Vázquez J, Civeira F. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in the high-density lipoprotein proteome. *Lipids Health Dis.* 2012;11:116.
- Burillo E, Martín-Fuentes P, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L, Cenarro A, Ros E, Civeira F. Omega-3 fatty acids and HDL. How do they work in the prevention of cardiovascular disease? *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:432-41.
- Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32:1769-1818.
- Chapman MJ., et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal* 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681.
- Fruchart JC., et al., The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:319-335.
- Baigent C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
- Lozano JV et al., Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly: the PREVICTUS study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:659.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidemia and Coronary risk: a case-control study. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:204-212.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol.* 1988;4 Supp A:5A-10A.
- Maki K. et al., Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol.* 2012;6:413-426.
- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M et al. Safety and efficacy of Prescription Omega-3 fatty acids in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(5-6):385-91.
- Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000; 153:129-38.
- Davidson MH, Bays H, Stein E, Maki KC, Doyle R, Shalwitz RA. COMBOS: The combination of prescription omega-3s with simvastatina: A randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of prescription omega-3 added to stable statin therapy in hypertriglyceridemic patients. National Lipid Association meeting, Kansas City October 2006.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Lopid. Disponible en: [<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>] (acceso: 06/07/2012).
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de fenofibrato. Disponible en: [<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eulitop. Disponible en: [<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>].
- Svensson M., et al., N-3 Fatty Acids as Secondary Prevention against Cardiovascular Events in Patients Who Undergo Chronic Hemodialysis: A Randomized, Placebo-Controlled Intervention Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1: 780-786.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Omacor. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>].
- Capanni M., et al., Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006 23, 1143-1151.