

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Tratamiento combinado con fenofibrato. Eficacia

Ángel Brea

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

PALABRAS CLAVE

Fenofibrato;
Estatinas;
Ezetimiba;
Ácidos grasos omega-3;
Metformina;
Riesgo cardiovascular

Resumen

En este capítulo se repasa la eficacia para mejorar el perfil lipídico y la reducción del riesgo cardiovascular de la combinación del fenofibrato con los fármacos hipolipemiantes habituales, con algunos antidiabéticos orales y con otros fármacos. La capacidad del fenofibrato para reducir los triglicéridos (TG) y aumentar el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), le permite ser un agente complementario eficaz a los fármacos hipocolesterolemiantes como tratamiento de los pacientes afectados de dislipemias mixtas, o con valores bajos de cHDL. Así, la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas produce una disminución complementaria de los TG del 7-34%, un incremento adicional del cHDL del 2-20%, una reducción del colesterol no HDL de un 6-8%, y un aumento en la proporción de subespecies de partículas de lipoproteínas de baja densidad grandes/pequeñas, más que la estatina sola. En el subgrupo previamente especificado de pacientes del estudio ACCORD con TG ≥ 204 mg/dl y cHDL ≤ 34 mg/dl, el fenofibrato contribuyó a la reducción del riesgo cardiovascular. Estos resultados han sido corroborados por 2 recientes metaanálisis de los principales estudios con fibratos. La combinación fenofibrato-ezetimiba produce mayores disminuciones del colesterol no HDL, de la apolipoproteína B y de la proteína C reactiva que cualquiera de ellos por separado. La adición de ácidos grasos omega-3 al fenofibrato condujo a una significativa disminución de los TG del 17,5-28%. Combinar fenofibrato con metformina permite normalizar los TG y el cHDL hasta en un 50 y un 35%, respectivamente. También disminuye la hipertrigliceridemia si se combina con pioglitazona.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fenofibrate;
Statins;
Ezetimibe;
Omega-3 fatty acids;
Metformin;
Cardiovascular risk

Combination therapy with fenofibrate. Efficacy

Abstract

The present article reviews the efficacy of fenofibrate in combination with routinely used lipid-lowering drugs, some oral antidiabetic agents and other drugs in improving lipid profile and reducing cardiovascular risk. Because of its ability to reduce triglyceride (TG) levels and increase high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), fenofibrate is an effective complementary agent to cholesterol-lowering drugs in the treatment of patients with mixed dyslipidemia or low HDL-c levels. Thus, the addition of fenofibrate to statin therapy produces a complementary reduction in TG of 7%-34%, an additional increase in

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es

HCL-c of 2%-20%, a reduction in non-HCL-c of 6%-8% and an increase in the proportion of large/small LDL particle subspecies in comparison with statin therapy alone. In the subgroup of patients in the ACCORD study with TG $\geq$ 204 mg/dL and HDL-c $\leq$ 34 mg/dL, fenofibrate contributed to the reduction in cardiovascular risk. These results have been corroborated by two recent meta-analyses of the main studies with fibrates. The combination of fenofibrate and ezetimibe produced greater reductions in non-HDL-c, apoB and C-reactive protein than that produced by either of these two drugs alone. The addition of omega-3 fatty acids to fenofibrate significantly reduced TG levels by 17.5%-28%. The combination of fenofibrate and metformin allowed TG and HDL-c to return to normal levels in 50% and 35%, respectively. Fenofibrate also reduces hypertriglyceridemia if combined with pioglitazone.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

En capítulos anteriores de esta monografía se han revisado los efectos del tratamiento con fenofibrato sobre el perfil lipídico y los resultados clínicos de su empleo. En este capítulo se revisará la eficacia y la seguridad de su combinación con otros fármacos.

Eficacia

Fenofibrato combinado con estatinas

Efectos sobre el perfil lipídico

Las estatinas manifiestan una capacidad reducida (5-15%) de aumentar los valores plasmáticos del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y de disminuir (7-30%) los triglicéridos (TG). Como se verá seguidamente, la combinación de un fibrato con una estatina potencia el beneficio que ésta ejerce sobre la lipemia plasmática.

Varios ensayos han evaluado la eficacia del fenofibrato combinado con diversas estatinas en la modificación del perfil lipídico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o dislipemia mixta. Los resultados de los estudios más destacados se exponen en la tabla 1¹⁻¹². Como puede apreciarse en ella, con el uso de fenofibrato los TG experimentan siempre una disminución complementaria a la lograda por la estatina, que varía entre el 7 y el 34%. También acontece un incremento adicional del cHDL, entre el 2 y el 20%. La influencia sobre el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es variable, pudiendo elevar el valor conseguido por la estatina entre el 1,5 y el 14%, o disminuirlo del 2 al 20%. Algunos estudios⁹⁻¹¹ han evaluado el cambio en los valores de colesterol no HDL. Dos de ellos demuestran que la combinación fenofibrato-estatina reduce el colesterol no HDL un 6-8% más que la estatina sola^{10,11}. Este efecto sinérgico amplía también la disminución de los valores de colesterol no HDL logrados por el fenofibrato en monoterapia⁹.

Desde el punto de vista cualitativo, la combinación fenofibrato-estatina induce un marcado incremento en la proporción de subespecies LDL grandes/pequeñas en comparación con la monoterapia con estatinas^{1,13}.

El fenofibrato, al metabolizarse en el organismo, origina el ácido fenofíbrico, que es su forma activa. El ácido fenofíbrico (ABT-335) se ha empleado recientemente como fármaco hipolipemiante, y está comercializado en Estados Unidos, aunque no en España. Un estudio de 52 semanas ha demostrado en pacientes tratados con dosis moderadas de simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina que consiguen valores séricos de cLDL $<$ 100 mg/dL, pero mantienen TG $>$ 200 mg/dL, que la adición de ABT-335 mejora los valores de colesterol no HDL, apolipoproteína (apo) B, cHDL y TG, así como una mayor consecución de los objetivos marcados por el NCEP-ATP III¹⁴.

Efectos antiinflamatorios

Las estatinas y el fenofibrato pueden disminuir parámetros inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, o la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA[2]). En el estudio DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen)³ se observó que la simvastatina, el fenofibrato y la combinación de ambos, reducen las concentraciones plasmáticas de PCR y de Lp-PLA(2), siendo estos efectos más pronunciados en los pacientes con valores basales altos. Sin embargo, el tratamiento combinado no fue más efectivo en la disminución de estos componentes inflamatorios que la monoterapia con cualquiera de dichos fármacos.

Efectos en el control glucémico

Asociar un fibrato a una estatina puede ayudar a controlar la glucemia de los pacientes diabéticos. Así, en un estudio de 12 meses de pacientes con DM2, hiperlipidemia y enfermedad coronaria, los valores de HbA1c se redujeron significativamente con fenofibrato más fluvastatina (12%), aunque no con fluvastatina sola (7%)⁶.

Efectos sobre la enfermedad cardiovascular

El único estudio hasta la fecha que ha empleado esta combinación y ha evaluado los resultados clínicos ha sido el ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid study)⁴. En dicho ensayo se adicionaron 160 mg al día de fenofibrato o placebo a 5.518 pacientes diabéticos tratados

Tabla 1 Eficacia del fenofibrato en combinación con diferentes estatinas en pacientes diabéticos o con dislipemia mixta

Autor	Comparación	Δ TG (%)	Δ cHDL (%)	Δ cLDL (%)
<i>Simvastatina</i>				
Vega et al ¹	F200 + S10 frente a S10	-29	17	-
Grundey et al ²	F160 + S20 frente a S20	-7	9	-5
Muhlestein et al ³	F160 + S20 frente a S20	-26	6	5
ACCORD ⁴	F160 ^a + S20/40 ^a frente a S20/40 ^a	-13,5	2	-2
<i>Fluvastatina</i>				
Farnier et al ⁵	F200 + FV20 frente a F200 ^b	-10	-27	-11
	F200 + FV40 frente a F200 ^b	-11	-38	-20
Darosa et al ⁶	F200 + FV80 frente a FV80	-15	20	-10
<i>Atorvastatina</i>				
Athyros et al ⁷	F200 + A20 frente a A20	-20	13	-6
Kohn et al ⁸	F200 + A10 frente a A10	-32	15	10
Davidson et al ⁹	F145 + A40 frente a A40	-21	13	1
<i>Pravastatina</i>				
Farnier et al ¹⁰	F160 + P40 frente a P40	-20	4	-5
Farnier et al ¹¹	F160 + P40 frente a S20	-34	4,5	1,5
<i>Rosuvastatina</i>				
Durington et al ¹²	F ^a + R5 frente a R ^a	-11	4	12
	F ^a + R10 frente a R ^a	-17	5	14

A: atorvastatina; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F: fenofibrato; FV: fluvastatina; P: pravastatina; R: rosuvastatina; S: simvastatina; TG: triglicéridos.

^aDosis variables, por lo que los resultados son promediados.

^bComparativa del combinado frente a fenofibrato y no frente a estatina.

con simvastatina en dosis abierta. Tras 4,7 años de seguimiento, el fenofibrato redujo el cLDL desde 100 hasta 80 mg/dl ($p = 0,16$), ascendió el cHDL desde 38 a 41,2 mg/dl ($p = 0,01$), y disminuyó los TG desde 189 a 147 mg/dl ($p < 0,001$). Pese a ello, el resultado del objetivo primario combinado de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causa vascular, no experimentó diferencias significativas entre ambas ramas. Sin embargo, en el subgrupo previamente especificado de TG ≥ 204 y cHDL ≤ 34 mg/dl, el fenofibrato sí que contribuyó a la reducción del riesgo cardiovascular. Estos resultados han sido corroborados por 2 recientes metaanálisis de los principales estudios con fibratos —empleando estos subgrupos de TG altos y cHDL bajos—, que reafirman su eficacia en la mejora del pronóstico cardiovascular de los pacientes con dislipemia aterogénica^{15,16}.

Fenofibrato combinado con ezetimiba

Dos estudios, que compararon en pacientes con dislipemia mixta la eficacia hipolipemiente de asociar fenofibrato con 10 mg de ezetimiba, mostraron que esta combinación era significativamente superior al empleo de ambos fármacos en monoterapia en la capacidad de reducir el colesterol total (CT) y el cLDL^{17,18}. Sin embargo, la mejora de los valores de cHDL y de TG no fue significativa comparada con la

lograda por el fenofibrato en monoterapia. No obstante, también se encontraron reducciones significativas del colesterol no HDL, de la apo B y de la PCR¹⁷. En otro ensayo¹⁹, la adición de 160 mg de fenofibrato a la combinación ezetimiba 10 mg/simvastatina 20 mg produjo un ascenso significativo de los valores de cHDL y disminución de los TG. Las concentraciones de CT y cLDL fueron significativamente menores que con fenofibrato en monoterapia.

Fenofibrato combinado con resinas

Disponemos de ensayos que evalúan la combinación del fenofibrato con las 3 resinas disponibles: resinolectiramina, colestipol y colesvelan. Con cualquiera de los 3 secuestradores de sales biliares se origina una reducción complementaria significativa del cLDL y de la apo B, con la particularidad de que la resinolectiramina y el colestipol aumentan significativamente los valores de cHDL^{20,21} y el colesvelan no afecta a la reducción de los TG inducida por el fenofibrato²². No hay alteraciones en la biodisponibilidad del fenofibrato cuando se administra conjuntamente con las resinas.

Fenofibrato combinado con ácidos grasos omega-3

En pacientes con hipertrigliceridemia severa o DM2, la adición de entre 3,5 y 4 g al día de ácidos grasos omega-3 a

un tratamiento previo con fenofibrato condujo a una mayor y significativa disminución de los TG entre un 17,5 y un 28%.

Fenofibrato combinado con niacina

Sólo hay un estudio, recientemente concluido, que evalúa la eficacia de esta combinación²³. Se ensayó en pacientes infectados por el virus del sida y bajo tratamiento antirretroviral. La combinación aportó el máximo beneficio comparado con cualquiera de los componentes, logrando reducir los TG y el colesterol no HDL un 52 y un 18,5%, respectivamente, y aumentar el cHDL un 18%. También descendió los valores de adiponectina.

Fenofibrato combinado con otros fármacos

Combinación con esteroles vegetales. No hay estudios en humanos. Un ensayo con ratones genéticamente manipulados ha mostrado que esta combinación puede reducir la arteriosclerosis mediante un mecanismo no lipídico²⁴.

Combinación con orlistat. La combinación fenofibrato 200 mg/día con el inhibidor de la lipasa intestinal, orlistat, 120 mg 2 veces al día redujo significativamente las concentraciones de CT y cLDL comparado con cualquiera de ellos en monoterapia, y los TG sólo al compararlos con el grupo del orlistat²⁵.

Combinación con metformina. En pacientes con síndrome metabólico, la administración de fenofibrato y metformina supuso una normalización de sus valores de TG y de cHDL en el 50 y el 35% de ellos, respectivamente²⁶.

Combinación con pioglitazona. En diabéticos tipo 2 esta combinación disminuye la trigliceridemia significativamente sin modificar el metabolismo hidrocarbonado²⁷.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido financiación para la asistencia de cursos y congresos por parte de Almirall, Recordati España S.L.; honorarios como ponente en cursos y conferencias por parte de Merck Sharp & Dome, Esteve y Astra-Zeneca; financiación de programas educativos o cursos por parte de Abbott y Pfizer; financiación con fines de investigación por parte de Rottapharm.

Bibliografía

- Vega GL, Ma PT, Cater NB, Filipchuk N, Meguro S, García-García AB, et al. Effects of adding fenofibrato (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;91:956-60.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005;95:462-8.
- Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:396-401.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
- Farnier M, Dejager S. Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. French Fluvastatin Study Group. *Am J Cardiol.* 2000;85:53-7.
- Derosa G, Cicero AE, Bertone G, Piccinni MN, Ciccarelli L, Roggeri DE. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: A 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2004;26:1599-607.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care.* 2002;25:1198-202.
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1649-53.
- Davidson MH, Rooney MW, Drucker J, Eugene Griffin H, Oosman S, Beckert M; LCP-AtorFen Investigators. Efficacy and tolerability of atorvastatin/fenofibrate fixed-dose combination tablet compared with atorvastatin and fenofibrate monotherapies in patients with dyslipidemia: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther.* 2009;31:2824-38.
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol.* 2010;106:787-92.
- Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther.* 2011;33:1-12.
- Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64:137-51.
- May HT, Anderson JL, Pearson RR, Jensen JR, Horne BD, Lavasani F, et al. Comparison of effects of simvastatin alone versus fenofibrate alone versus simvastatin plus fenofibrate on lipoprotein subparticle profiles in diabetic patients with mixed dyslipidemia (from the Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen study). *Am J Cardiol.* 2008;101:486-9.
- Ballantyne CM, Jones PH, Kelly MT, Setze CM, Lele A, Thakker KM, et al. Long-term efficacy of adding fenofibric acid to moderate-dose statin therapy in patients with persistent elevated triglycerides. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25:59-67.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:692-4.
- Lee M, Saver JL, Towfigh A, Chowd J, Ovbiagelee B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011;217:492-8.
- Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al. Efficacy and safety of the coadministration

- of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J*. 2005;26:897-905.
18. Ansquer JC, Bekaert I, Guy M, Hanefeld M, Simon A; Study Investigators. Efficacy and safety of coadministration of fenofibrate and ezetimibe compared with each as monotherapy in patients with type IIb dyslipidemia and features of the metabolic syndrome: a prospective, randomized, double-blind, three-parallel arm, multicenter, comparative study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9:91-101.
 19. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, Méndez GF, Macdonell G, Hamlin C, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J*. 2007;153:335.e1-8.
 20. Malmendier CL, Delcroix C, Lontie JF. The effect of combined fenofibrate and cholestyramine therapy on low-density lipoprotein kinetics in familial hypercholesterolemia patients. *Clin Chim Acta*. 1987;162:221-7.
 21. Weisweiler P, Merk W, Jacob B, Schwandt P. Fenofibrate and colestipol: effects on serum and lipoprotein lipids and apolipoproteins in familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30:191-4.
 22. McKenney J, Jones M, Abby S. Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1403-12.
 23. Balasubramanyam A, Coraza I, Smith EO, Scott LW, Patel P, Iyer D, et al. Combination of niacin and fenofibrate with lifestyle changes improves dyslipidemia and hypoadiponectinemia in HIV patients on antiretroviral therapy: results of "heart positive," a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2236-47.
 24. Yeganeh B, Moshtaghi-Kashanian GR, Declercq V, Moghadasian MH. Combination of dietary phytosterols plus niacin or fenofibrate: effects on lipid profile and atherosclerosis in apo E-KO mice. *J Nutr Biochem*. 2005;16:222-8.
 25. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Georgoula M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1997-2006.
 26. Nieuwdorp M, Stoes ES, Kastelein JJ; Fenofibrate/Metformin Study Group. Normalization of metabolic syndrome using fenofibrate, metformin or their combination. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:869-78.
 27. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Glass L, Musi N, DeFronzo RA. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha and PPAR-gamma agonists on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007;50:1723-31.