

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Tratamiento combinado con fenofibrato. Seguridad

Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Fenofibrato;
Asociaciones;
Terapia combinada;
Efectos secundarios;
Seguridad;
Interacciones
farmacológicas

Resumen

En el tratamiento de la dislipemia aterogénica que no se controla con estatinas en monoterapia, la asociación con fenofibrato se ha mostrado eficaz y segura para lograr el control global del perfil lipídico. Dicha combinación tiene un alto margen de seguridad cuando se utiliza de forma adecuada, en particular si se evita en los pacientes con insuficiencia renal o hepática y en los que siguen tratamiento con terceros fármacos que puedan provocar interacciones con los fibratos o las estatinas. En los pacientes con dislipemia aterogénica en los que no se puedan utilizar las estatinas, la asociación de fenofibrato con ezetimiba o resinas es también segura, aunque hay que tener en cuenta que la primera no ha sido aún aprobada para uso clínico, a pesar de que se ha realizado un número considerable de ensayos clínicos. Las resinas pueden aumentar las concentraciones de triglicéridos y, por ello, sólo deberán utilizarse en situaciones de normotrigliceridemia. En el tratamiento de la hipertrigliceridemia que no se controla con monoterapia, la combinación de fenofibrato con ácidos grasos omega-3 es eficaz y tiene un alto margen de seguridad, incluso en los pacientes que siguen tratamiento con múltiples fármacos, como ocurre en los pacientes con infección por el VIH. La combinación de fenofibrato con ácido nicotínico-laropiprant es bien tolerada en la mayoría de los pacientes y su margen de seguridad es alto.

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

KEYWORDS

Fenofibrate;
Associations;
Combination therapy;
Adverse effects;
Safety;
Pharmacological
interactions

Combination therapy with fenofibrate. Safety

Abstract

In atherogenic dyslipidemia uncontrolled by statin monotherapy, the association of fenofibrate has been shown to be safe and effective in achieving overall lipid profile control. This combination has a high safety margin when appropriately used and particularly if avoided in patients with renal or liver failure and those under treatment with a third drug that could interact with fibrates or statins. In patients with atherogenic dyslipidemia and contraindications to statins, the association of fenofibrate and ezetimibe or resins is also safe, although the former combination has not yet been approved for clinical use, despite a considerable number of clinical trials. Resins can increase triglyceride concentrations and, consequently, should only be used in patients with

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat

normal triglyceride levels. In patients with hypertriglyceridemia uncontrolled with monotherapy, the combination of fenofibrate and omega-3 fatty acids is effective and has a high safety margin, even in polymedicated patients, such as those with HIV infection. The combination of fenofibrate and nicotinic acid-laropiprant is well tolerated by most patients and has a high safety margin.

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

Introducción

La asociación de fármacos hipolipemiantes es, con frecuencia, necesaria para lograr un control óptimo del perfil lipídico en los pacientes con dislipemia aterogénica cuando éste no se logra con la monoterapia. Si se tienen en cuenta los principios generales de farmacología clínica y las características de los fármacos, la combinación de éstos tiene un alto grado de seguridad y también de eficacia para lograr los objetivos de control global del perfil lipídico. Cerca de una cuarta parte de las reacciones adversas causadas por fármacos se deben a interacciones y una alta proporción de éstas puede preverse y, por ello, evitarse¹. A continuación vamos a revisar los principales aspectos sobre la seguridad de la asociación de fármacos hipolipemiantes, con especial atención a la combinación del fenofibrato con el resto de fármacos hipolipemiantes.

Fenofibrato asociado a estatinas

La asociación de fibratos y estatinas es la combinación de fármacos más utilizada para lograr el control de la dislipemia aterogénica. Ello se justifica porque las estatinas son los fármacos más eficaces para disminuir el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (c-No HDL), y por su parte, los fibratos, además de aumentar el cHDL, son los que tienen mayor potencia para disminuir los triglicéridos (TG)². Se ha descrito que esta combinación tiene un mayor riesgo de efectos secundarios, en particular de localización muscular, y por ello se ha indicado que requiere tener en cuenta una serie de precauciones. Cabe destacar que la mayoría de casos de toxicidad muscular por esta combinación ocurrieron con gemfibrozilo, un fibrato que se metaboliza por las mismas isoenzimas de la enzima uridina-difosfato-glucuroniltransferasa, las 1A1 y 1A3, que otras estatinas³, por lo que tiene un mayor potencial de interacciones medicamentosas y hoy se considera contraindicado en los pacientes que siguen tratamiento con estatinas⁴. Asimismo, la mayoría de casos de reacciones adversas se asoció a estatinas con mayor riesgo de miotoxicidad, como la cerivastatina, que fue retirada del mercado hace unos 10 años debido a su mayor potencial de miotoxicidad. El fenofibrato tiene un bajo grado de interacción con las estatinas y muy inferior al del gemfibrozilo, ya que tiene un escaso efecto sobre la glucuronidación de las estatinas y sobre el CYP3A4⁵. En el estudio Field, unos 900 pacientes tratados con fenofibrato lo fueron también con estatinas y no se registró ningún caso de rabdo-

miólisis durante los 5 años de seguimiento⁶. Aún más demostrativos son los datos del estudio ACCORD, en el cual 5.518 pacientes fueron tratados con simvastatina (dosis media de 22 mg/día) asociada a fenofibrato o placebo durante 5 años y no se observó una mayor incidencia de miopatía en la población que siguió el tratamiento combinado que en el grupo placebo⁷. La afectación muscular se manifiesta en forma de debilidad muscular, por ejemplo con una dificultad para levantarse de la silla o para caminar las distancias habituales, que en ocasiones puede pasar desapercibida y limitar la calidad de vida del paciente, sobre todo en los ancianos. También puede hacerlo en forma de dolor al presionar las masas musculares o de mialgias que, en general, afectan a las cinturas pélvica o escapular, pero pueden tener localizaciones muy diversas o ser generalizadas. Las mialgias también pasan desapercibidas con frecuencia y se atribuyen erróneamente a osteoartritis u otros problemas de origen reumático. Tanto la debilidad muscular como las mialgias pueden cursar con o sin aumento de las enzimas. Cuando la creatinfosfocinasa (CK) aumenta más de 5 veces el valor máximo de referencia en un paciente con síntomas musculares se recomienda interrumpir el tratamiento. Si no ocurre un aumento significativo de las enzimas, la decisión de interrumpir el tratamiento dependerá del grado o la severidad de los síntomas y de la medida en que deterioren la calidad de vida del paciente. Cuando las CK aumentan más de 10 veces el valor máximo de referencia, hay que interrumpir el tratamiento, aunque no haya síntomas musculares. Las CK pueden aumentar tras esfuerzos más o menos intensos o tras mínimas contusiones, por lo que se recomienda que en los días previos a la analítica el paciente evite esfuerzos intensos. En caso de duda es conveniente repetir la analítica a los pocos días. La complicación más grave del tratamiento con estatinas es la rabdomiólisis, es decir, la destrucción masiva de las células musculares que puede conducir a una necrosis tubular aguda por depósito de mioglobina y tener un desenlace fatal⁸. La gran mayoría de casos de rabdomiólisis ha ocurrido en pacientes con factores predisponentes o en los que se asociaron fármacos con un alto potencial de interacciones⁹. La rabdomiólisis suele presentarse de forma progresiva y la mayoría de casos ocurre después de que el paciente presente molestias musculares durante días o semanas. Por ello, es importante detectar los síntomas musculares a tiempo e interrumpir el tratamiento si provoca un deterioro tangible de la calidad de vida o se acompaña de un aumento de las CK. Como ya se ha indicado, la miopatía es muy rara si se evitan las situaciones predisponentes y se tienen en cuenta las precauciones de la tabla 1¹⁰. El fenofibrato puede provocar un aumento escaso de las concentraciones séricas de creatinina que es reversible después de 8 sema-

Tabla 1 Prevención de la miopatía secundaria a la asociación de estatinas y fibratos

Verificar la función renal y tiroidea y determinar las CK séricas antes del inicio del tratamiento
Evitar interacciones con otros fármacos
Usar dosis medias o bajas de estatinas
Evitar el gemfibrozilo
Instruir al paciente sobre los síntomas de miopatía y monitorizar la CK y los síntomas musculares
Utilizar estatinas con menor potencial de miotoxicidad e interacciones*
Ajustar dosis en los ancianos y, sobre todo, en las mujeres de volumen corporal pequeño

CK: creatinfosfocinasa.

*Las estatinas que no se metabolizan a través del sistema CYP 3A4 y las de menor grado de lipofilia tienen un menor potencial de interacciones y de efectos secundarios musculares.

nas de interrumpir el tratamiento, tal y como se observó en los pacientes del estudio Field, en el cual, por otra parte, este fármaco tuvo un efecto preventivo frente a la progresión de la albuminuria⁶. Ya que los fibratos se eliminan principalmente por el riñón, hay que disminuir la dosis en los pacientes con un filtrado glomerular < 60 ml/min y evitarlos en las formas más graves de insuficiencia renal cuando el filtrado es < 30 ml/min. Las estatinas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, lovastatina, simvastatina y atorvastatina, tienen un mayor potencial de interacciones con otros fármacos y de efectos secundarios que las estatinas que no utilizan esta vía de metabolización, entre ellas pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Con las primeras hay que prestar especial atención a los macrólidos y a los antifúngicos azólicos, mientras que la rosuvastatina y la pitavastatina no han de asociarse con ciclosporina. Cuando se utilizan estatinas que no se metabolizan por el CYP 3A4 el potencial de interacciones es menor. Así, se ha observado que las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y fenofibrato no varían cuando estos fármacos se dan en combinación con respecto a su administración de forma aislada¹¹. Tanto los fibratos como las estatinas pueden alterar las pruebas hepáticas, en particular en forma de un aumento moderado de transaminasas, cuyo significado fisiopatológico no ha sido bien definido¹². En el estudio ACCORD, los aumentos de transaminasas que se observaron fueron escasos, transitorios y cursaron de forma asintomática⁷. En los pacientes con insuficiencia hepática hay que utilizar las estatinas con precaución y evitar la combinación con fibratos¹³.

En síntesis, la combinación de estatinas con fibratos es bien tolerada y segura cuando se utiliza el fenofibrato y se evita en las situaciones que aumentan el riesgo de efectos secundarios, en particular la insuficiencia renal o hepática y la combinación con terceros fármacos que tengan interacciones con las estatinas o con los fibratos.

Fenofibrato asociado a ezetimiba o resinas

La asociación de fenofibrato con ezetimiba no modifica las concentraciones plasmáticas de fenofibrato, mientras que las de ezetimiba se incrementan en aproximadamente un 50%, lo cual no se considera clínicamente relevante. En un estudio de pacientes con dislipemia mixta¹⁴, la administración de fenofibrato 160 mg/día con ezetimiba 10 mg/día logró una reducción del 20% del cLDL y del 30% del colesterol no HDL. Al igual que ocurre con el fenofibrato en monoterapia, esta combinación disminuyó de forma más acusada el cLDL y el colesterol no HDL en los pacientes con TG poco elevados (< 3,1 mmol/l) que en los que presentaban hipertrigliceridemias más acusadas: un 28 frente a un 13%, respectivamente. No se observó una mayor incidencia de efectos secundarios con la combinación respecto a la monoterapia con fenofibrato. En otro estudio en el que se incluyeron más de 500 pacientes con dislipemia mixta, que fueron tratados con fenofibrato 160 mg/día o con fenofibrato 160 mg/día asociado a ezetimiba 10 mg/día durante 48 semanas, se observó una mayor eficacia hipolipemiente con la combinación, mientras que no se detectaron casos de elevación significativa de las CK o de miositis¹⁵. La incidencia de un aumento superior a 3 veces el valor máximo del intervalo de referencia de las transaminasas fue escasa y similar en ambos grupos. Sin embargo, esta pauta terapéutica aún no ha sido aprobada para su uso clínico.

La asociación de fenofibrato a dosis de 160 mg/día con colesvelam 3,75 g/día se ha mostrado más eficaz que la monoterapia con fenofibrato en el control del perfil lipídico, ya que se consigue un mayor descenso del cLDL y del colesterol no HDL, sin que se constate una mayor incidencia de episodios adversos¹⁶. Sin embargo cabe tener en cuenta que en los pacientes con dislipemia aterogénica, el uso de resinas puede incrementar las concentraciones de TG, por lo que éstas tendrían que añadirse al tratamiento con fibratos una vez se hubiera observado que su concentración es inferior a 200 mg/dl (2,21 mmol/l)¹⁷. También hay que tener precaución en los pacientes con estreñimiento, ya que las resinas podrían empeorar este problema clínico.

Fenofibrato asociado a ácido nicotínico

En los pacientes con hipertrigliceridemia severa o de difícil control puede ser necesario asociar un fármaco potente para disminuir los TG, como el fenofibrato, con otro fármaco hipotrigliceridemante, como el ácido nicotínico^{18,19}. Dicha asociación se ha mostrado segura, si bien con la incidencia de los efectos adversos de este último, principalmente en forma de sofocaciones, alteraciones digestivas y alteraciones del metabolismo de la glucosa. Con todo, el aumento de la glucosa es escaso, parece que disminuye con el tiempo y no contrarresta el efecto preventivo de este fármaco sobre las enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos o con síndrome metabólico²⁰. Hay que destacar que pese a su eficacia hipolipemiente, aún no disponemos de los resultados de ensayos clínicos diseñados para definir la eficacia de estas combinaciones en prevención cardiovascular²¹.

En un ensayo en el que se asociaron gemfibrozil, resinas y ácido nicotínico, se obtuvieron resultados favorables sobre el perfil lipídico y los signos angiográficos de enfermedad coronaria con respecto al placebo, pero con una mayor incidencia de sofocaciones e intolerancia digestiva en los pacientes tratados con ácido nicotínico, que raramente condujo a la retirada del estudio²².

Fenofibrato asociado a ácidos grasos omega-3

En los pacientes con hipertrigliceridemia grave o de difícil control, la asociación de fenofibrato y ácidos grasos omega-3 se ha mostrado muy eficaz y bien tolerada para el control de la hipertrigliceridemia con la indicación principal de prevenir la pancreatitis aguda. En nuestra experiencia con una pequeña serie de pacientes con linfoma cutáneo tratados con bexaroteno, un fármaco del grupo de la vitamina A e inductor de hipertrigliceridemia grave en los pacientes genéticamente predispuestos, la asociación de fenofibrato a dosis de 145 mg/día y ácidos grasos omega-3 a dosis de 4 g/día fue eficaz para evitar la aparición de hiperquilomicronemia y no se asoció a efectos secundarios relevantes (datos no publicados). Asimismo, dicha asociación ha sido eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral²³.

Conclusiones

En síntesis, hay una amplia base de conocimientos derivada de los ensayos clínicos que demuestra que cuando la monoterapia con estatinas no es suficiente para controlar la dislipemia aterogénica, el uso adecuado de la asociación con fenofibrato es eficaz y seguro para alcanzar los objetivos de control global del perfil lipídico. Las combinaciones de fenofibrato con otros fármacos hipolipemiantes, entre ellos las resinas, la ezetimiba, el ácido nicotínico o los ácidos grasos omega-3, también tienen un alto grado de seguridad, según se ha demostrado en los ensayos clínicos realizados con dichas combinaciones.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Frías Iniesta J, Tabarés Rodríguez B, Carcas Sansuan AJ. Interacciones medicamentosas de las estatinas. Doyma Newsletter. 2002;1:1-11.
2. Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:991-1000.
3. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, Ma B, Qiu Y, Lin JH, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. Drug Metab Dispos. 2002;30:505-12.
4. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007;99:3C-18C.
5. Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B, Liu L, Yu X, Zhao JJ, et al. In vitro metabolism of simvastatin in humans [SBT]identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. Drug Metab Dispos. 1997;25:1191-9.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1829-31.
7. The Accord study group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74.
8. Owczarek J, Jasińska M, Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. Pharmacol Rep. 2005;57:23-34.
9. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol. 2005;95:120-2.
10. Farnier M, Salko T, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Dejager S, Gonasun L. Effects of baseline level of triglycerides on changes in lipid levels from combined fluvastatin + fibrate (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil). Am J Cardiol. 2003;92:794-7.
11. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. Clin Ther. 2003;25:459-71.
12. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use. Am J Cardiol. 2004;94 Suppl:30F-4F.
13. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. Arch Int Med. 2003;163:553-64.
14. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al; the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. Eur Heart J. 2005;26:897-905.
15. McKenney JM, Farnier M, Kwok-Wing L, Bays H, Perevozskaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term coadministration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. JACC. 2006;47:1584-7.
16. McKenney J, Jonse M, Abby S. Safety and efficacy of colessevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. Curr Med Res Opin. 2005;21:1403-12.
17. Ros E. Eficacia, seguridad e indicaciones de la colestiramina en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Rev Clin Esp. 2006; 206 Supl 4:27-30.
18. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. NEJM. 1999; 341:498-511.
19. Millán J, Alegría E, Álvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte II). Clin Invest Arterios. 2012;24:40-52.
20. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol. 2006;97:477-9.
21. Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein efficacy: Statins, bile acid sequestrants, and combinations: Comparative efficacy and safety. Endocrinol Metab Clin N Am. 2009;38:79-87.

22. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, et al. A Randomized Trial of a Strategy for Increasing High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Int Med.* 2005;142:95-104.
23. Gerber JG, Kitch DW, Fichtenbaum CJ, Zackin RA, Charles S, Hogg E, et al; AIDS Clinical Trial Group A5186 Team. Fish Oil and Fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:459-66.