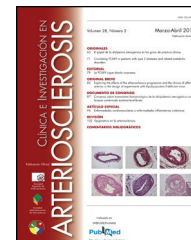




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo



Angel Brea^{a,b,*}, Jesús Millán^{a,c}, Juan F. Ascaso^{a,d}, Mariano Blasco^{a,e}, Angel Díaz^{a,f},
Pedro González-Santos^{a,g}, Antonio Hernández-Mijares^{a,h}, Teresa Mantilla^{a,i},
Juan C. Pedro-Botet^{a,j} y Xavier Pintó^{a,k,l}, en nombre del Foro de la Dislipemia
Aterogénica

^a Grupo de Trabajo sobre la Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, España

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

^c Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico, Valencia, España

^e Área Sanitaria de Delicias, Atención Primaria, Zaragoza, España

^f Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

^g Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^h Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de Valencia, Valencia, España

ⁱ Centro de Salud de Prosperidad, Atención Primaria, Madrid, España

^j Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

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

^l Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Idibell), Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa-Fisiopatologia de l'Obesitat i la Nutrició (CiberObn), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 8 de junio de 2016; aceptado el 27 de junio de 2016

Disponible en Internet el 5 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia
aterogénica;
Fibratos;
Fenofibrato;
Triglicéridos;
Riesgo cardiovascular

Resumen En el control de los factores de riesgo lipídicos, y con independencia de un correcto manejo del cLDL acorde con el nivel de riesgo individual, se debe considerar la detección y tratamiento de la dislipidemia aterogénica y de los niveles anormales de triglicéridos o de cHDL para abordar una protección cardiovascular global, tanto en prevención primaria como secundaria. En tal sentido, estas recomendaciones recogen los datos de eficacia y seguridad de la combinación de estatina con los fibratos, frecuentemente necesaria para el control global de la dislipidemia, especialmente en los enfermos con alteraciones metabólicas tales como diabetes mellitus, síndrome metabólico u obesidad visceral. También se hace referencia al

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es (A. Brea).

proceso de control y seguimiento del tratamiento, así como al valor añadido que pueden aportar los beneficios derivados del tratamiento con fenofibrato, que no se ligan directamente a su efecto hipolipemiante.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidemia;
Fibrates;
Fenofibrate;
Triglycerides;
Cardiovascular risk

Fibrates therapy: Rational use fenofibrate 2016. Executive summary

Abstract To control lipid factors risk, beyond proper management of LDL cholesterol according to individual risk, detection and treatment of atherogenic dyslipidemia and abnormal levels of triglycerides or HDL cholesterol it should be considered for address a global cardiovascular protection, both in primary and secondary prevention. In this sense, these recommendations collect data on efficacy and safety about the combination statin with fibrates, often necessary for total control of dyslipidemia, particularly in patients with metabolic disorders such as diabetes mellitus, metabolic syndrome or visceral obesity. Reference to control and monitoring of treatment is also done, as well as benefits of fenofibrate not linked directly to their lipid-lowering effect.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación

El presente documento es un resumen de las recomendaciones recientemente publicadas por el Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, conjuntamente con el Foro de la Dislipemia Aterogénica, sobre la terapia con fibratos y el uso racional del fenofibrato¹.

Estas recomendaciones sobre el empleo de los fibratos pretenden complementar el uso extendido de las estatinas, abordando así la posibilidad de un tratamiento global de las dislipidemias. Además, señalan los fundamentos para un uso racional del fenofibrato con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia aterogénica (DA), muy especialmente en los pacientes con riesgo residual de origen lipídico. Se fundamentan en las mayores

y mejores evidencias científicas de acuerdo con los distintos niveles de evidencia que se señalan, y ello permite establecer las distintas clases de recomendación (tabla 1). Confiamos en que el presente documento sirva de referencia para obtener el mayor beneficio clínico sobre los pacientes.

Fibratos en prevención primaria y secundaria

En el principal metaanálisis realizado sobre el efecto de los fibratos en prevención cardiovascular, se incluyeron 18 ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados —4 de prevención primaria, 12 de prevención secundaria, y el resto incluyeron a ambas— que proporcionaron datos de 45.058 participantes y 2.870 episodios cardiovasculares mayores, 4.552 episodios coronarios y 3.880 muertes². Se observó

Tabla 1 Uso racional del fenofibrato. Niveles de evidencia disponibles y tipo de recomendación

Características de las evidencias	Nivel
Evidencias claras. Ensayos clínicos irrefutables. Metaanálisis. Revisiones sistemáticas. Estudios homogéneos en sus resultados	Clase A
Hay evidencias que apoyan. Estudios de cohortes. Ensayos clínicos con sesgos o deficiencias. Los estudios cumplen normas para análisis comparativos	Clase B
Evidencias menores. Estudios controlados y no controlados con problemas metodológicos. Estudios observacionales. Series de casos. Problemas con el comparador	Clase C
Consensos	Clase D
Expertos. Experiencias clínicas	Clase E
Nivel de recomendación	Tipo
Está indicado de forma inequívoca. Principalmente, evidencias clase A	I
Está recomendado. Principalmente, evidencias clase B	IIa
Es probable el beneficio. Principalmente, evidencias clase C y D	IIb
No hay evidencias suficientes, aunque sí fundamentos. Principalmente, evidencias clase E	III

que el tratamiento con fibratos disminuye un 10% el riesgo de sufrir un episodio de enfermedad cardiovascular (ECV) mayor (IC 95%: 0-18) ($p=0,048$). El riesgo coronario fue el que experimentó una mayor disminución mediante el tratamiento con fibratos, un 13% (RR 0,87 [0,81-0,93]) ($p<0,0001$), sin que existiera evidencia de heterogeneidad. No se observó un efecto significativo sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular o el ictus, pero sí frente a la necesidad de revascularización coronaria. En el análisis de metarregresión univariado, el mayor efecto se observó en los pacientes que experimentaron una disminución de los triglicéridos (TG) ($p=0,026$), y la magnitud del efecto preventivo fue proporcional al grado de descenso de los TG. Una bajada de los TG de 0,1 mmol/l se traducía en un 5% de disminución del riesgo de ECV³. El efecto preventivo de los fibratos se observó de forma similar tanto en los pacientes con ECV, como en los que carecían de este antecedente. Según los autores del metaanálisis, si bien la disminución del riesgo cardiovascular de un 10% es inferior a la observada con otras medidas de prevención cardiovascular, esta es adecuada en cuanto a la relación coste-efectividad y al número necesario a tratar (NNT), teniendo en cuenta que se trata de poblaciones de alto riesgo en las que el número absoluto de episodios evitados es alto. Así, por ejemplo, en el estudio ACCORD, que comparó el efecto de la combinación simvastatina-fenofibrato frente a simvastatina sola en una población de pacientes diabéticos, por cada 20 pacientes tratados con fenofibrato durante 5 años se evitaba un episodio de enfermedad cardiovascular⁴.

Diversos metaanálisis⁵⁻⁷ han confirmado que el efecto preventivo de los fibratos frente a la ECV es más acusado en los pacientes con hipertrigliceridemia o déficit de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y en los pacientes con DA. Así mismo, corroboran su utilidad tanto en prevención primaria como secundaria, y en ausencia o presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Recomendación. Considerar el tratamiento con fibratos para la prevención primaria de la ECV en los pacientes de alto riesgo cardiovascular y en los de prevención secundaria con DA, que presentan un colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o un colesterol no-HDL (cNo-HDL) normales, en general tras el tratamiento con una estatina. *Evidencia clase B. Recomendación IIb.*

Todas las recomendaciones establecidas sobre el uso de los fibratos en prevención primaria o secundaria se detallan en la [tabla 2](#).

¿Cuándo emplear un fibrato en diabéticos?

Cuando se analizan de forma conjunta los estudios con fibratos HHS⁸, VA-HIT⁹, BIP¹⁰, FIELD¹¹ y ACCORD³ —estos 2 últimos utilizando fenofibrato— se demuestra que el empleo de un fibrato asociado a una estatina en los pacientes diabéticos está justificado en presencia de la DA, particularmente si la hipertrigliceridemia es llamativa, ya que reduce el riesgo de accidentes coronarios en aproximadamente un 35%⁴.

Tabla 2 Fibratos en prevención primaria y secundaria

Recomendación del empleo de fibratos en prevención cardiovascular	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
Los fibratos producen una reducción de los TG del 20-50%, del cLDL del 5-20%, y un aumento del cHDL del 5-20%, siendo estos efectos dependientes de las concentraciones basales	A	I
Por su potente efecto hipotrigliceridemiante, se consideran el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia en pacientes de alto riesgo cardiovascular	A	I
Son fármacos de primera elección en pacientes con riesgo de pancreatitis por hipertrigliceridemia severa	B	IIa
De primera elección en prevención primaria de ECV en el paciente con DA y cLDL normal, en general tras un tratamiento con estatina y tras la optimización del estilo de vida	B	IIa
De primera elección en prevención secundaria de ECV en el paciente con DA y cLDL normal, en general tras un tratamiento con estatina y tras la optimización del estilo de vida	B	IIa
En el paciente diabético (en prevención primaria o secundaria) en tratamiento con estatina se empleará fenofibrato si los TG son > 200 mg/dl con un cHDL bajo	B	IIa
En pacientes con síndrome metabólico u obesidad visceral, en prevención secundaria y tratamiento con estatinas, que mantengan TG > 200 mg/dl y cHDL bajo, se empleará fenofibrato	C	IIb
Como fármacos de primera línea en pacientes intolerantes a las estatinas y que tienen alto/muy alto riesgo cardiovascular	B	IIa
Como fármacos de segunda línea en pacientes con estatinas y cLDL en objetivo, en los que persisten TG > 200 o DA residual	B	IIa
Como fármacos de tercera línea en pacientes tratados con estatinas y ezetimiba y cLDL en objetivo, pero que persisten TG > 200 o DA residual	B	IIa

cHDL: colesterol-HDL; cLDL: colesterol-LDL; DA: dislipidemia aterogénica; ECV: enfermedad cardiovascular; TG: triglicéridos.

Recomendación. En el paciente diabético, tanto en prevención primaria como secundaria, y en tratamiento con estatina, se empleará fenofibrato si los TG son superiores a 200 mg/dl con o sin cHDL bajo. *Evidencia clase B. Recomendación IIa.*

Combinación estatina más fibrato (libre y fija)

¿Qué fibrato sería la mejor opción para su asociación con las estatinas?

Idealmente, aquel fibrato que demostrase una mayor reducción de los eventos cardiovasculares al asociarlo con las diversas estatinas, y cuya combinación tuviera una menor posibilidad de desarrollar efectos adversos indeseables, sería el de elección. Lamentablemente, no tenemos la información suficiente proveniente de los ensayos clínicos, ya que no se han hecho estudios comparativos valorando objetivos de morbilidad entre algunas de las posibles combinaciones estatina y fibrato. Por tanto, nos vemos obligados a escoger entre los fibratos que tengan mayor potencia de reducir los TG y elevar el cHDL, y de estos, el que tuviera menor probabilidad de inducir efectos secundarios, en particular el riesgo de miopatía.

Una revisión sistemática¹² mostró que el gemfibrocilo y el fenofibrato ostentan los mejores resultados en disminución de TG y elevación del cHDL. Sin embargo, cuando se comparan los efectos adversos comunicados de ambos fármacos, el gemfibrocilo casi triplica la posibilidad de que acontezca una rabdomiólisis en comparación con el fenofibrato¹³. Estas diferencias se deben a que el gemfibrocilo se metaboliza por las isoenzimas 1A1 y 1A3 de la enzima uridinadifosfato-glucuroniltransferasa, que son las mismas vías de eliminación que emplean algunas estatinas¹⁴, mientras que el fenofibrato tiene un escaso efecto sobre la glucuronidación de las estatinas y sobre el CYP3A4, que es una vía bastante común para la metabolización de diversos fármacos¹⁵. Esta posibilidad de mayor interacción del gemfibrocilo con las estatinas se plasmó en una revisión de la FDA estadounidense¹⁶, que determinó que comparativamente con el fenofibrato, el gemfibrocilo multiplicaba por 15 el número de casos de rabdomiólisis acontecidos tras su empleo junto con una estatina. Ello ha condicionado la contraindicación del gemfibrocilo en pacientes que ya toman una estatina, debiendo emplearse el fenofibrato en caso de ser necesario mejorar la DA¹⁷.

Recomendación. La mejor elección de un fibrato para combinar con las estatinas es el fenofibrato. *Evidencia clase C. Recomendación IIb.*

¿Qué datos de eficacia y seguridad nos aporta la combinación estatina más fenofibrato?

Eficacia. Varios ensayos han evaluado la eficacia del fenofibrato combinado con las diversas estatinas existentes, en la modificación del perfil lipídico de los pacientes con DM2 o con dislipidemia mixta. 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%¹⁸. La combinación hipotrigliceridemiante más potente se logra

al agregar atorvastatina o pravastatina al fenofibrato. También acontece un incremento adicional del cHDL, entre el 2 y el 20%¹⁷. En este sentido, es la fluvastatina la que se muestra más eficaz en combinación con el fenofibrato. La influencia de la combinación estatina más fenofibrato sobre el cLDL varía entre una elevación del valor conseguido por la estatina del 1,5-14%, o una disminución del 2-20%¹⁷. Si bien, desde el punto de vista cualitativo, la combinación induce un marcado incremento en la proporción de subespecies LDL grandes/pequeñas en comparación con la monoterapia estatínica¹⁹. Habitualmente el cNo-HDL se reduce un 6-8% más que con la estatina sola²⁰.

Recomendación. La combinación fenofibrato-pravastatina es la de mayor poder reductor de los TG. *Evidencia clase C. Recomendación IIb.*

Seguridad. Un metaanálisis²¹ de 6 estudios, que evaluaron la seguridad del empleo de fenofibrato con las estatinas en 1.628 pacientes con hiperlipidemia mixta, confirma que la combinación fenofibrato-estatinas es segura. De los múltiples conceptos estudiados: elevación de transaminasas más de 3 veces el límite normal, aumento del nivel de creatinfosfoquinasa (CK) en más de 5 veces el valor normal, cualquier efecto adverso, abandono de la medicación por efecto adverso, efecto adverso debido a segundo fármaco, y efecto adverso grave, solo las transaminasas se vieron incrementadas por el empleo conjunto de ambos principios. No se comunicaron en ninguno de los 6 estudios casos de miopatía o rabdomiólisis.

Recomendación. La combinación fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad al reducir la probabilidad de efectos adversos graves de la combinación fibrato-estatina. *Evidencia clase A. Recomendación IIa.*

¿Aporta valor añadido una combinación fija pravastatina más fenofibrato?

La consecución de los objetivos terapéuticos se consigue mejorando el cumplimiento y la adherencia del paciente^{22,23}. La combinación a dosis fija de pravastatina y fenofibrato puede aumentar la adherencia, ya que simplifica el régimen medicamentoso al reducir la dosis diaria a la ingesta de una sola cápsula; soslaya las dificultades del paciente para la toma de la medicación, y facilita al médico la realización de la prescripción y vencer la inercia terapéutica^{24,25}.

Recomendación. El valor añadido de la combinación fija de pravastatina más fenofibrato en una cápsula está determinado por una mayor consecución de los objetivos terapéuticos, al mejorar el cumplimiento farmacológico, la adherencia del paciente, simplificar el régimen terapéutico y contribuir a vencer la inercia clínica. *Evidencia clase A. Recomendación I.*

Todas las recomendaciones establecidas sobre la combinación estatina más fibrato (libre y fija) se detallan en la [tabla 3](#).

Tabla 3 Combinación estatina más fenofibrato

Recomendación en el paciente con dislipidemia aterogénica (DA)	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
En el paciente de muy alto riesgo el objetivo lipídico primario es cLDL < 70 (o reducción del 50%)	A	I
En el paciente de alto riesgo y de riesgo moderado el objetivo lipídico primario es LDL < 100	A	IIa
En pacientes con TG > 200 mg/dl utilizar como objetivo terapéutico el c-no-HDL (30 mg más que cLDL)	B	IIa
ApoB < 80 o ApoB < 100 como objetivo terapéutico en pacientes con RCV muy alto o alto, respectivamente	B	IIa
En pacientes con DM2 el objetivo primario es cLDL < 100, y c-no-HDL < 130 (< 70 y < 100, respectivamente, si antecedentes de ECV)	B	I
Evaluar TG y cHDL para valorar el riesgo residual asociado a la dislipidemia aterogénica	C	I
Añadir un fibrato a los pacientes de alto riesgo que toman la dosis mayor tolerada de estatina aun con cLDL controlado, siempre que tengan niveles altos de TG y bajos de cHDL	B	IIa
Seleccionar fenofibrato a la hora de combinar un fibrato con una estatina	C	IIb
La combinación fenofibrato-pravastatina es la de mayor poder reductor de los TG	C	IIb
La combinación fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad en la combinación fibrato-estatina	A	IIa
La combinación fija de pravastatina + fenofibrato permite simplificar el régimen terapéutico, mejorando la consecución de objetivos, el cumplimiento y adherencia, y reduciendo la inercia clínica	A	I

ApoB: apolipoproteína B; cLDL: colesterol-LDL; c-no-HDL: colesterol no-HDL; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Control clínico del tratamiento con fenofibrato

El tratamiento con fenofibrato requiere un control sencillo pero imprescindible, tanto si se emplea en monoterapia como si se usa en combinación con una estatina. Se basa en la determinación de las enzimas de origen muscular (creatin-fosfoquinasa [CK]) o hepático (transaminasas), ya que existe la posibilidad de elevaciones transitorias. Así mismo, es aconsejable solicitar también los valores de creatinina y de filtrado glomerular para ajustar la dosis de fenofibrato ante una insuficiencia renal leve, o contraindicarlo si es grave. Las guías^{26,27} aconsejan solicitar los parámetros analíticos a los 2 meses de iniciar la terapia. Más adelante, se pueden espaciar cada 6-12 meses según el riesgo cardiovascular.

Recomendación. Las indicaciones de solicitud y seguimiento de pruebas complementarias se basan en decisiones de expertos y se indican la periodicidad de las mismas. *Evidencia clase D. Recomendación IIb.*

Todas las recomendaciones establecidas sobre el control clínico del tratamiento con fenofibrato se detallan en la [tabla 4](#).

Efectos extralipídicos del fenofibrato

Los resultados de los estudios clínicos con fibratos han sugerido, además de los cambios en el perfil lipídico, modificaciones de otros factores que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la prevención cardiovascular. El fenofibrato, al activar los receptores nucleares PPAR α ,

puede regular la expresión de genes implicados en todas las etapas de la aterogénesis. Entre ellos, cabría destacar la modificación del patrón de las LDL, de partículas pequeñas y densas a partículas grandes y boyantes, que implica una reducción de hasta el 50% de las primeras²⁸. También mejora significativamente la dilatación mediada por flujo, ya que aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales y la bioactividad del óxido nítrico, reparando el estrés oxidativo²⁹. Los fibratos ejercen una acción antiinflamatoria al atenuar la producción de citoquinas inflamatorias. El fenofibrato complementa esta acción antiinflamatoria reduciendo significativamente la proteína C reactiva (PCR), el ligando CD40, la proteína quimiotáctica-1 de monocitos, el péptido quimiotáctico de los monocitos y el factor estimulante de los macrófagos³⁰. Además, aminora la trombogénesis rebajando los niveles plasmáticos de fibrinógeno hasta en un 20%, los complejos trombina-antitrombina, y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Pero quizá el efecto extralipídico más destacable del fenofibrato sea el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía diabética, independiente del control glucémico y lipídico, alargando en un 30-40% el tiempo hasta hacer necesaria la primera sesión de láser, como se demostró en los estudios FIELD³¹ y ACCORD-Eye³². Además, estos ensayos sugieren que el fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía y la neuropatía diabéticas³³.

Recomendación. El fenofibrato aporta cambios en el tamaño de las partículas LDL y HDL, mejora la disfunción endotelial, tiene efectos antiinflamatorios, disminuye la trombogénesis y desempeña un papel protector de la

Tabla 4 Control clínico del tratamiento con fenofibrato

Recomendaciones para el control clínico del tratamiento con fenofibrato	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
Control inicial del perfil lipídico completo, enzimas musculares y hepáticas, filtrado glomerular y creatinina, así como hemograma y en ocasiones TSH	D	IIb
Control a los 2 meses para valorar la eficacia del tratamiento (evitar la inercia clínica)	D	IIb
Realizar controles periódicos cada 3 meses (riesgo muy alto), 6 meses (riesgo alto), 12 meses (riesgo moderado), o cada 2 años (riesgo bajo)	D	IIb
El riesgo de rabdomiólisis con fenofibrato es muy bajo, siendo bien tolerado, tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos	A	I
Son contraindicaciones absolutas para el empleo de fenofibrato: hipersensibilidad, insuficiencia renal grave, hepatopatía activa, miopatía primaria o asociada a hipolipemiantes, embarazo y lactancia, y edad inferior a 18 años	A	I
Son contraindicaciones relativas, que requieren ajuste de fenofibrato: insuficiencia renal leve, antecedentes de enfermedad muscular, alcoholismo, hipotiroidismo, y edad > 70 años	A	I
Evitar las interacciones con fármacos que se metabolizan vía CYP3A4 para evitar posibles interacciones (fenofibrato, fluvastatina y pravastatina son los fármacos hipolipemiantes más seguros)	A	I
Emplear medidas generales e individuales para mejorar la adherencia al tratamiento y el cumplimiento terapéutico	A	IIa

CYP3A4: citocromo P450 3A4; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Tabla 5 Efectos extralipídicos del fenofibrato

Valor añadido del empleo de fibratos en prevención cardiovascular: efectos extralipídicos	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
Los fibratos, además de reducir significativamente los triglicéridos e incrementar los niveles de cHDL, aportan cambios cualitativos en el tamaño de las partículas LDL y HDL	B	Considerar en su uso
El fenofibrato mejora la disfunción endotelial facilitando los cambios en el perfil lipídico	B	Considerar en su uso
El fenofibrato tiene efectos antiinflamatorios	C	Considerar en su uso
El fenofibrato disminuye la trombogénesis, mejorando la estabilidad de la placa suprimiendo la regulación al alza de la expresión del factor tisular	C	Considerar en su uso
Estudios experimentales han confirmado que el fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en grasas, la DM2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad	C	Considerar en su uso
El fenofibrato desempeña un papel protector de la retinopatía diabética a través de distintos mecanismos biomoleculares	C	Considerar en su uso

cHDL: colesterol-HDL; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

retinopatía diabética. *Evidencia clase C. Recomendación: considerar en su uso.*

Todas las recomendaciones establecidas sobre los efectos extralipídicos del fenofibrato se detallan en la [tabla 5](#).

Resumen de recomendaciones

Dos grandes recomendaciones son las que agrupan a las demás, y se encuentran sustentadas por la situación real:

1. Es preciso considerar la DA como un elemento importante que contribuye decididamente al riesgo residual, y que se encuentra infradiagnosticado, infratratado, e infracontrolado, lo que es particularmente relevante en los pacientes de alto riesgo, con o sin diabetes.

2. Es preciso considerar el abordaje de la DA sobre la base de las evidencias científicas disponibles y de la opinión de expertos, lo que debe influir en su implantación en las guías de práctica clínica, a fin de mejorar su tratamiento y la adherencia al mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. [Foro Dislipemia Aterogénica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Clin Invest Arterioscl. 2016; Supl. en prensa.](#)

2. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–84.
3. Watts GF, Oo EMM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridemia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:648–61.
4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al., ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
5. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692–4.
6. Lee M, Saber JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–8.
7. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267–72.
8. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–45.
9. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Padanilam V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al., VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585–91.
10. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21–7.
11. 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): Randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
12. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: A systematic review. *Am J Med*. 2009;122:962 e1–8e.
13. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol*. 2008;101:95–7.
14. 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.
15. 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.
16. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120–2.
17. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99 Suppl. 1:3C–18C.
18. Brea A. Tratamiento combinado con fenofibrato. Eficacia. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24 Supl. 1:34–8.
19. 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.
20. 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.
21. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:1296–301.
22. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
23. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028–35.
24. Fuster V, Sanz G. Compuestos de dosis fija en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. *Rev Clin Esp*. 2011;64 Supl. 2:3–9.
25. Mantilla T. Consecución de objetivos terapéuticos. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26 Supl. 1:20–4.
26. Grupo de trabajo de dislipemias de la SEMFYC. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: Semfyc ediciones; 2012.
27. Reiner Ž, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
28. Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: Focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol*. 2008;124:149–59.
29. Walker AE, Kaplon RE, Lucking SM, Russell-Nowlan MJ, Eckel RH, Seals DR. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults. *Hypertension*. 2012;60:1517–23.
30. Okopień B, Krysiak R, Herman ZS. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1770–8.
31. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687–97.
32. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al., ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–44.
33. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3968–75.