



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Presentación

Presentation

Jesús Millán Núñez-Cortés

Coordinador del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la SEA

En el estado actual del conocimiento científico se corre el riesgo de no abordar con suficiente intensidad los factores de riesgo, lo que limita el esfuerzo terapéutico y mantiene una inercia que puede ser perjudicial para mantener la mejora continua en la prevención cardiovascular.

El factor de riesgo lipídico es el que, en términos generales, se encuentra peor controlado, comparativamente con la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. Por tanto, hemos de hacer un esfuerzo adicional para sentar las bases del empleo de los fármacos hipolipemiantes, señalando de forma nítida las pautas concretas que han demostrado beneficio clínico.

Las presentes recomendaciones sobre el empleo de los fibratos han de complementar el uso extendido de las estatinas, abordando de esta forma la posibilidad de un tratamiento global de las dislipemias. Se propone, además, señalar los fundamentos para un uso racional del fenofibrato, con el objetivo de disminuir, de esta forma, el riesgo cardiovascular asociado a la dislipemia aterogénica, muy especialmente en los pacientes con riesgo residual de origen lipídico.

Estas recomendaciones han sido elaboradas por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, el Foro de Dislipemia Aterogénica, con la participación de más de 80 expertos nacionales reunidos en torno a un interés común para enfrentarse al diagnóstico y al tratamiento de este problema (anexo 1). Se han buscado las mayores y mejores evidencias científicas de acuerdo con distintos niveles de estas, y ello permite establecer las distintas clases de recomendaciones.

Todos los que hemos participado en el presente trabajo y en la ordenación de las evidencias, así como en la formulación de las recomendaciones, confiamos en que sirva de referencia para obtener el mayor beneficio clínico sobre los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org.

Anexo 1 Participantes en la elaboración de las recomendaciones para el uso racional del fenofibrato**Comité Científico del Foro Español para el Estudio de la Dislipemia Aterogénica**

Juan F. Ascaso	Antonio Hernández Mijares
Mariano Blasco	Teresa Mantilla
Ángel Brea	Jesús Millán
Ángel Díaz	Juan Pedro-Botet
Pedro González Santos	Xavier Pintó

Expertos nacionales que han participado en diferentes grupos de trabajo**Grupo 1: Fibratos en prevención primaria y secundaria**

Vicente Álvarez
 Mario Ballesteros
 Raquel Baños
 Josep María Benet
 Sandra Chicharro
 Ángel Donado-Mazarrón
 Francisco José Fagundez
 Antonio Hernández
 Isidoro Hidalgo
 Arturo Lisbona
 César Lozano Suárez
 Laia Matas Pericas
 Jesús Medina Manuel Ortiz
 José Luis Palancar
 Manel Pena
 Rafael Ramírez
 Virginia Sánchez
 Cristina Soler
 José María Tarradellas

Grupo 2: Combinación estatina + fenofibrato (libre y fija)

Isabel Alonso
 Artemio Álvarez
 Ana María Arnaiz
 Manuel Barral
 Juan Pedro Benítez
 Florentino Casal
 José Luis Delgado
 José Luis Díaz
 Jesús Javier Gamarra
 Ignacio Goicolea
 Lluís Jordana
 Fernando Malo
 Gregorio Mediavilla
 Francisco Javier Merelles
 Francisco Javier Ortega
 Daniel Rey
 Tomás Rodríguez
 Manuel Suárez
 Lucio Sánchez
 Cristian Teijo
 Gregorio Tiberio

Grupo 3: Control clínico del tratamiento con fenofibrato

María Asunción Baño
 Daniel Escribano
 Gerardo Estruch
 Andresa Gil
 María Rosario López
 Luis López
 Pedro Jesús López
 Francisco Martín
 Antonio Martínez
 Carmen Martínez
 Sergio Martínez
 Carlos Morillas
 Luis Otegui
 José Antonio Pascual
 Vicente Pascual
 Belén Roig
 Juan José Tamarit
 Antonio Álvaro Torrente

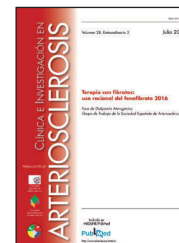
Grupo 4: Efectos extralipídicos del fenofibrato

José Alberto Alameda
 Francisco Alcázar
 Crescencio Camacho
 Manuel Cayón
 Daniel Cepero
 Carlos Dorta
 María Guil
 María Rosa Hormeño
 Juan Ignacio Márquez
 Juan Manuel Martínez
 Rosa María Masek
 Pedro Merino
 Jesús Pegalajar
 Juan Enrique Peña
 Jesús Rubio
 Carlos de la Torre



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Parte I. Fibratos en prevención primaria y secundaria

Part I. Fibrates in primary and secondary prevention

El tratamiento hipolipemiante ha sido responsable de una significativa mejoría en los resultados clínicos obtenidos en prevención cardiovascular cuando se emplean fármacos. Las estatinas han demostrado su elevada eficacia, tanto en prevención primaria como en secundaria. Su efecto se debe, de forma muy mayoritaria, al descenso de los valores de colesterol y de las lipoproteínas de baja intensidad (LDL). Por otra parte, se dispone de potentes fármacos con efecto primordial sobre las dislipemias no dependientes de las LDL. De ellos, los fibratos son los más empleados, por su eficacia y seguridad. A la luz de las evidencias disponibles procede, en consecuencia, delimitar cuál es el impacto de los fibratos sobre el metabolismo lipídico y, de manera muy específica, los grupos de población que más se pueden beneficiar de su uso, así como la eficacia, tanto en prevención primaria como secundaria.

¿Cuál es la magnitud del efecto de los fibratos sobre los valores de lípidos?

Los fibratos activan los PPAR α (receptores activados por factores de proliferación peroxisomal-alfa) y a través de este efecto estimulan la expresión de apolipoproteína (apo) AI, apo AII y ABCA1, que provocan un incremento de la producción de partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un mayor transporte reverso del colesterol. Los fibratos también reducen la producción de apo CIII e incrementan la síntesis de lipoproteinlipasa (LPL), lo que da lugar a un mayor aclaramiento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a la producción de partículas de LDL con mayor flotabilidad. Finalmente, los fibratos potencian la expresión de acil-CoA sintetasa, que cataliza la conversión de ácidos grasos libres (AGL) a acetil CoA. Ello reduce los valores de AGL en los hepatocitos, lo que da lugar a una reducción de la producción de triglicéridos y una disminución de la producción de VLDL¹.

Según las evidencias aportadas por los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo o mediante la comparación con otros fármacos hipolipemiantes, el tratamiento con fenofibrato se asocia a una mejoría global del perfil lipídico, incluyendo una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol unido a LDL (cLDL) y triglicéridos, y un incremento del colesterol unido a HDL (cHDL)².

En cuanto a los efectos de los fibratos en general, y del fenofibrato en particular, sobre el metabolismo lipídico, el efecto más acusado se manifiesta sobre los triglicéridos plasmáticos, con una disminución que oscila entre el 20 y por encima del 50%, dependiendo del trastorno metabólico de base y de la magnitud de la hipertrigliceridemia. El efecto del fenofibrato sobre los triglicéridos se ha demostrado en distintos ensayos clínicos realizados en pacientes con dislipemia mixta^{3,4} y con dislipemia mixta o con hipercolesterolemia⁵, por lo que los fibratos son el tratamiento de elección en los casos de hipertrigliceridemia⁶. Los efectos sobre el colesterol son más variables, dependiendo del fenotipo lipídico basal, y oscilan en general entre un 5 y un 20%. Los fibratos pueden incrementar el cHDL entre un 5 y un 20%, y este aumento es menor en la población diabética.

El fenofibrato disminuye los triglicéridos al disminuir la secreción hepática de las VLDL y facilitar el aclaramiento de estos⁷. Por medio del PPAR α , el fenofibrato estimula la producción de LPL y de apo AV y reduce la producción por parte del hígado de la apo CIII (inhibidora de la LPL). Así, se aumenta la lipólisis y el aclaramiento plasmático de las partículas más aterogénicas ricas en triglicéridos, que son las VLDL y las IDL (lipoproteínas de intensidad intermedia). Además, el fenofibrato favorece la absorción hepática de AGL y su betaoxidación, inhibiendo su síntesis de novo mediante la reducción de la actividad de la ácido graso sintasa y la acetil-CoA carboxilasa. Con ello se reduce la disponibilidad de AGL para la síntesis de triglicéridos.

Tabla 1 Resultados comparativos sobre el perfil lipídico global

Estudio	Tratamiento (mg/día)	n	Cambio promedio desde el nivel basal (%) (concentración basal en mmol/l)			
			CT	cLDL	cHDL	TG
HM ^a	FEN 200	116			+16 (0,87)	-39 (3,49)
	GEM 1.200	118			+12 (0,86)	-41 (3,47)
HM y HC ^b	FEN 200	21	-22 (7,6)	-27 (5,2)	+9 (1,57)	-54 (2,28)
	GEM 900	21	-15 (7,6)	-16 (5,2)	+9 (1,57)	-47 (2,28)
HM ^c	FEN 160	80	-6,4 (5,3)	+8 (2,7)	+24 (1,0)	-57 (3,1)
	NIAC 1.500	60	-13,3 (5,1)	-11 (2,7)	+19 (1,0)	-45 (3,1)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; FEN: fenofibrato; GEM: gemfibrozilo; HC: hiperlipemia combinada; HM: hiperlipemia mixta; NIAC: niacina; TG: triglicéridos.

^aDuez, et al. *Art Thromb Vasc Biol.* 2005;25:585-91.

^bInsua, et al. *Endocr Pract.* 2002;8:96-101.

^cWi, et al. *Atherosclerosis.* 2010;213:235-40.

El fenofibrato aumenta el cHDL de forma variable, en general entre un 5 y un 20% gracias a la estimulación directa de la síntesis hepática de las apo AI y AII. La activación del PPAR α por fenofibrato acrecienta los valores de cHDL por medio de la síntesis hepática de apo AI y AII, que son las principales apolipoproteínas de las partículas HDL. El tratamiento con fenofibrato aumenta los valores de partículas HDL nacientes (pre- β 1-HDL)⁸. Las partículas pre- β 1-HDL son producidas por los hepatocitos y por las células de la mucosa intestinal, y son el primer aceptor del colesterol celular y, por tanto, elementos clave en el transporte reverso del colesterol.

El fenofibrato disminuye la concentración de cLDL y favorece un cambio cualitativo de las partículas LDL, produciendo el aumento de su tamaño y la disminución de su densidad, por lo que disminuye la proporción de partículas pequeñas y densas características de los pacientes con dislipemia aterogénica. Por medio de la disminución de la apo B y la modulación de la síntesis y catabolismo de las VLDL, el fenofibrato potencia el aclaramiento de las LDL e induce la formación de partículas LDL con mayor afinidad por el receptor LDL, que son más rápidamente catabolizadas^{9,10}.

Recomendación

Los fibratos se consideran el tratamiento de primera elección para disminuir los valores de triglicéridos, y así tratar la hipertrigliceridemia aislada en los pacientes de alto riesgo cardiovascular. Es decir, se consideran indicados formalmente. Los fibratos también se consideran una indicación de primera elección en los pacientes en situación de riesgo de pancreatitis, por presentar una hipertrigliceridemia grave.

Bibliografía

1. Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:465-79.

2. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate. A review of its use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2011;71:1917-46.
3. Duez H, Lefebvre B, Poulain P, Torra IP, Percevault F, Luc G, et al. Regulation of human apoA-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:585-91.
4. Wi J, Kim J-Y, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, et al. Optimal pharmacologic approach to patients with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol: randomized comparison of fenofibrate 160 mg and niacin 1500 mg. *Atherosclerosis.* 2010;213:235-40.
5. Insua A, Massari F, Rodríguez Moncalvo JJ, Rubén Zanchetta J, Insua AM. Fenofibrate or gemfibrozil for treatment of types IIa and IIb primary hyperlipoproteinemia: a randomized, double-blind, crossover study. *Endocr Pract.* 2002;8:96-101.
6. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
7. Saha SA, Kizhakepunner LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease-a pooled metaanalysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J.* 2007;154:943-53.
8. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Kostapanos M, Gazi IF, Papavasiliou EC, Kiortsis DN, et al. The effects of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on high-density lipoprotein sub-fractions and pre-beta1-HDL levels in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:476-83.
9. Jover Fernández A, Hernández Mijares A. Fibratos: efectos farmacológicos. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24 Supl 1:19-23.
10. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation.* 1998;98:2088-93.

¿Cuándo emplear un fibrato en prevención primaria?

En el principal metaanálisis realizado sobre el efecto de los fibratos en prevención cardiovascular, se incluyeron 18 en-

sayos clínicos prospectivos y aleatorizados de prevención cardiovascular, que proporcionaron datos de 45.058 participantes y 2.870 episodios cardiovasculares mayores, 4.552 episodios coronarios y 3.880 muertes¹. Se observó que el tratamiento con fibratos disminuye un 10% el riesgo de sufrir un episodio de enfermedad cardiovascular mayor (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0-18; $p = 0,048$), pero el riesgo coronario fue el que experimentó una mayor disminución mediante el tratamiento con fibratos, un 13% (riesgo relativo [RR]: 0,87; IC del 95%, 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.

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, 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, por cada 20 pacientes tratados con fenofibrato durante 5 años se evitaba 1 episodio de enfermedad cardiovascular².

En el metaanálisis de Jun et al¹, la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular fue objeto de 12 estudios, la prevención primaria de 4 y el resto incluyó a ambas. En un análisis de metarregresión univariado del mencionado metaanálisis, el mayor beneficio en prevención cardiovascular con el tratamiento con fibratos se observó en los pacientes que experimentaron una disminución de los triglicéridos ($p = 0,026$) y la magnitud del efecto preventivo fue proporcional al grado de descenso de estos. Un descenso de los triglicéridos de 0,1 mmol/l se traducía en un 5% de disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular³.

En distintos metaanálisis ha quedado bien demostrado que el efecto preventivo de los fibratos frente a la enfermedad cardiovascular es más acusado en los pacientes con hipertrigliceridemia o déficit de cHDL y en los pacientes con dislipemia aterogénica, ya sea en el paciente diabético o en el no diabético³.

Atendiendo a este mayor beneficio de los fibratos en los pacientes con exceso de triglicéridos o déficit de cHDL, Lee et al realizaron una revisión sistemática de los ensayos clínicos en los que se incluyeron pacientes con dislipemia aterogénica tratados con estos fármacos. Se incluyeron 6 ensayos clínicos controlados con placebo. El mayor beneficio de los

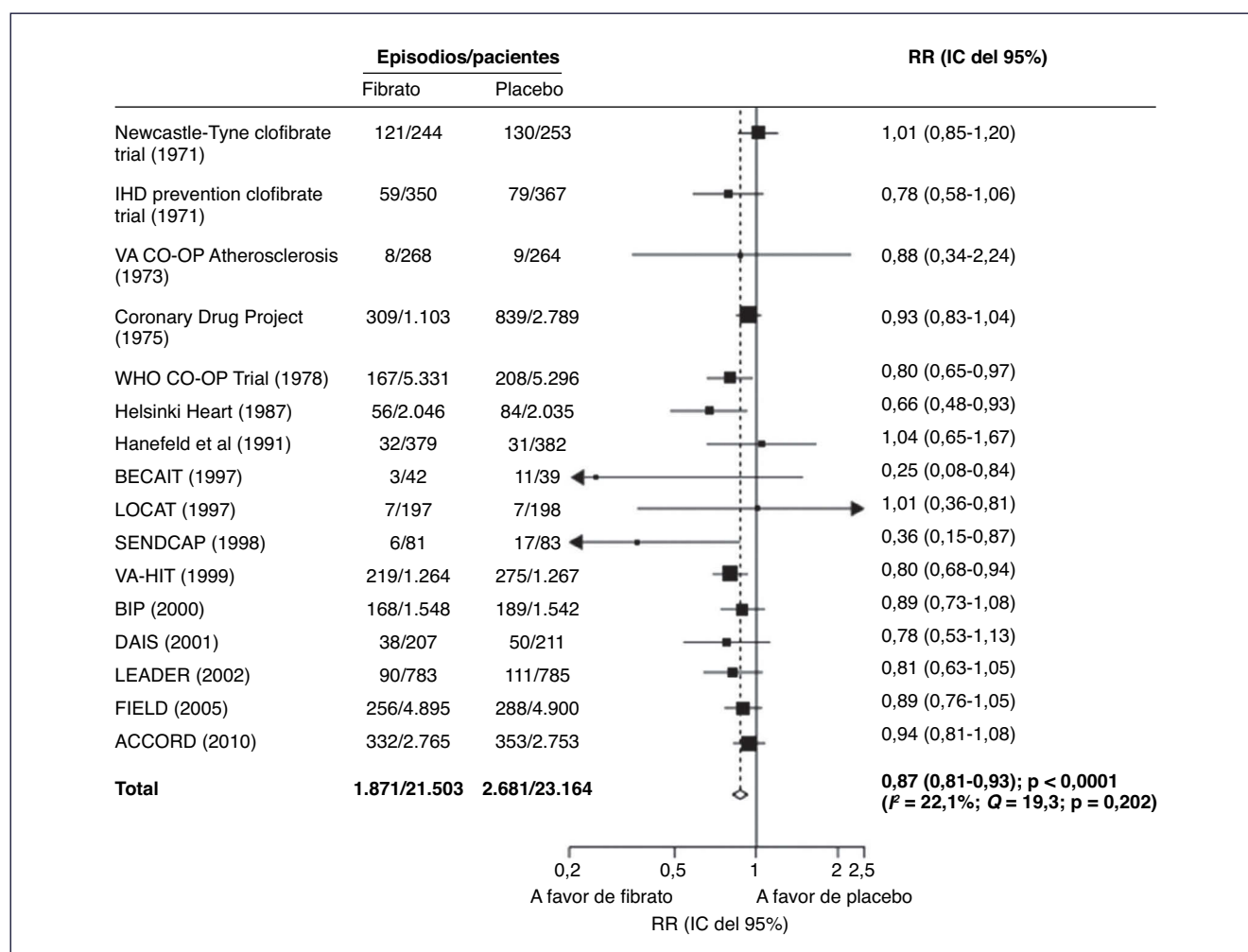


Figura 1 Fibratos en prevención de riesgo cardiovascular. IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo. Modificada de referencia 1 (Jun M, et al. Lancet. 2010;375:1875-84).

fibratos se observó en los 7.389 pacientes con hipertrigliceridemia, en los que los fibratos disminuyeron el riesgo cardiovascular un 25% (RR: 0,75; IC del 95%, 0,65-0,86; $p < 0,001$), y en los 5.068 pacientes con hipertrigliceridemia y déficit de cHDL (RR: 0,71; IC del 95%, 0,62-0,82; $p < 0,001$). Se observó un beneficio no tan acusado en los 15.303 pacientes con déficit de cHDL sin hipertrigliceridemia (RR: 0,84; IC del 95%, 0,77-0,91; $p < 0,001$) y una ausencia de beneficio en los que no presentaron ni un déficit de cHDL ni una hipertrigliceridemia⁴.

Un aspecto destacable del metaanálisis de Lee et al es que, al igual que se observó en el previamente citado de Jun et al¹, el efecto preventivo de los fibratos se observó de forma similar en los pacientes con enfermedad cardiovascular, como en los que carecían de este antecedente.

En síntesis, las revisiones y metaanálisis presentados, que incluyen grandes ensayos clínicos de prevención primaria controlados con placebo en población con hipercolesterolemia, diabética y no diabética, como el Helsinki Heart Study⁵, y en población diabética, como el FIELD⁶ y el ACCORD², demuestran que el tratamiento con un fibrato disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en el primero, en el conjunto de la población estudiada, y en los 2 restantes en los pacientes con dislipemia aterogénica. En los grandes metaanálisis, como el de Jun et al¹, se observa que el efecto preventivo de los fibratos ocurre tanto en la población isquémica como en la no isquémica. En el mismo sentido, en el metaanálisis de Lee et al⁴ de los grandes ensayos clínicos con fibratos que han incluido pacientes con dislipemia aterogénica, se observó que el efecto preventivo de los fibratos en pacientes isquémicos y no isquémicos se evidencia en los pacientes con hipertrigliceridemia, con déficit de cHDL o con ambas alteraciones, pero no en los pacientes sin ninguna de ellas. En dicho metaanálisis, el efecto preventivo de los fibratos se mantenía al separar los ensayos de prevención primaria y los de prevención secundaria.

Recomendación

La indicación de tratamiento con fibratos para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular se puede considerar en los pacientes de alto riesgo cardiovascular con dislipemia aterogénica que presentan un cLDL o un colesterol no HDL normal, en general tras el tratamiento con una estatina. Ya que se trata de análisis subrogados de grandes ensayos clínicos, la calidad de la evidencia puede definirse como de clase B y establecerse una recomendación II B.

Bibliografía

1. 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.
2. ACCORD Study Group, 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.
3. Watts GF, Oo EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridemia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:648-61.
4. 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.

rogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.

5. 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.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. 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;366:1849-61.

¿Cuándo está indicado emplear un fibrato en prevención secundaria?

Las revisiones y metaanálisis presentados, que incluyen grandes ensayos clínicos de prevención secundaria controlados con placebo, como el BIP¹ y el VA-HIT², demuestran que el tratamiento con un fibrato disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes isquémicos, en el primero en el conjunto de la población estudiada y en el segundo en los pacientes con dislipemia aterogénica. Igual que ha sido comentado para la prevención primaria, en los grandes metaanálisis, como el de Jun et al³, se observa que el efecto preventivo de los fibratos ocurre también en la población isquémica y que este es más acusado en los pacientes con dislipemia aterogénica. En el metaanálisis de Lee et al⁴, de los grandes ensayos clínicos con fibratos en los que se han incluido pacientes con dislipemia aterogénica, igual que ha sido referido para la prevención primaria, se observó que el efecto preventivo de los fibratos en los pacientes isquémicos se evidencia en los pacientes con hipertrigliceridemia, con déficit de cHDL o con ambas alteraciones, pero no en los pacientes sin ninguna de ellas.

Ya que se trata de análisis subrogados de grandes ensayos clínicos, la calidad de la evidencia puede definirse como de clase B y establecerse una recomendación II B, en consonancia con la indicación de "considerar" el tratamiento con fibratos en los pacientes isquémicos con dislipemia aterogénica que presentan un cLDL o un colesterol no HDL normal, en general tras el tratamiento con una estatina, recogida en las guías europeas⁵.

Recomendación

La indicación de tratamiento con fibratos para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular se puede considerar en los pacientes con dislipemia aterogénica que presentan un cLDL o un colesterol no HDL normal, en general tras el tratamiento con una estatina. Ya que se trata de análisis subrogados de grandes ensayos clínicos, la calidad de la evidencia puede definirse como de clase B y establecerse una recomendación II B.

Bibliografía

1. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-7.
2. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart

Tabla 2 Resultados con fibratos en los grandes ensayos clínicos de prevención cardiovascular

Ensayo	Características de los pacientes	Fibratos	Variable principal	Duración del ensayo (años)	Reducción del RR para toda la cohorte	Subgrupo lipídico-metabólico	Reducción del RR en el subgrupo
HHS	Colesterol no-HDL > 5,2 mmol/l Sin EC Varones	Gemfibrozilo	IM y muerte cardíaca	5,0	-34,0% (p < 0,02)	Triglicéridos > 2,3 mmol/l cLDL y cHDL > 5,0 mmol/l	-71,0% (p = 0,005)
VA-HIT	cHDL < 1,0 mmol/l EC Varones	Gemfibrozilo	IM no fatal y muerte por EC	1,8	-22,0% (p = 0,006)	DM tipo 2	-32,0% (p = 0,004)
BIP	IM previo o angina Varones y mujeres	Bezafibrato	IM no fatal y muerte por EC	6,2	-7,3% (p = 0,24)	Triglicéridos > 2,3 mmol/l	-39,5% (p = 0,02)
FIELD	DM tipo 2 Algunos pacientes en tratamiento con estatinas Varones y mujeres	Fenofibrato	IM no fatal y muerte por EC	5,0	-11% (p = 0,16)	Triglicéridos > 2,3 mmol/l cHDL < 1,1 mmol/l	-27,0% (p = 0,005)
ACCORD	DM tipo 2 ECV o > 2 factores de riesgo de ECV Pacientes en tratamiento con simvastatina	Fenofibrato	IM no fatal, ictus no fatal y muerte por ECV	4,7	-8,0% (p = 0,32)	Triglicéridos > 2,3 mmol/l cHDL < 0,9 mmol/l Varones y mujeres	-32,0% (p = 0,006)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IM: infarto de miocardio; RR: riesgo relativo.

Modificada de Watts et al. Heart. 2011;97:350-6.

disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999;341:410-8.

- 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.
- 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.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-818.

¿Cuándo emplear un fibrato en diabéticos?

En los pacientes diabéticos es muy prevalente la dislipemia aterogénica, por lo que se considera imprescindible realizar un perfil lipídico inicial y periódico para controlar la dislipemia cuando está presente.

Dejando al margen que la modificación del estilo de vida forma parte de las medidas iniciales e imprescindibles, un tratamiento con estatinas se encuentra indicado como primera alternativa farmacológica, empleando dosis moderadas en los diabéticos sin antecedentes de enfermedad

cardiovascular, salvo que mantengan otros factores de riesgo, en cuyo caso se emplearán dosis altas¹. En los pacientes con enfermedad cardiovascular previa de cualquier localización, el tratamiento será siempre intensivo con valores exigentes para el objetivo de cLDL, específicamente < 100 mg/dl de forma general en diabéticos y < 70 mg/dl si existe lesión en órganos diana, acumulación de factores de riesgo mayores o enfermedad cardiovascular previa¹. Naturalmente, la selección de una estatina concreta y de su dosis dependerá de la cifra basal de cLDL, la tolerabilidad o los efectos secundarios.

Dado que la dislipemia asociada a la diabetes mellitus se caracteriza por un aumento de triglicéridos y un descenso del cHDL, los fibratos se han de considerar como fármacos adecuados para esta. Sin embargo, en la población diabética global no se recomienda el empleo de una terapia combinada estatina + fibrato. No obstante, en los pacientes diabéticos con triglicéridos > 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl se puede considerar la asociación de estatina + fenofibrato, porque ha demostrado eficacia y beneficio clínico. La combinación con otro fibrato (gemfibrozil) tiene un alto riesgo de efectos adversos: riesgo elevado de elevación enzimática, miositis, rabdomiositis o deterioro de la función renal², por lo que se encuentra contraindicada. Otras combinaciones, como por ejemplo la de estatina con niacina, son sin beneficio adicional y pueden incrementar el riesgo de ictus.

En estos pacientes diabéticos, una hipertrigliceridemia intensa (> 1.000 mg/dl) se ha de tratar con fibratos y/o ácidos grasos omega-3, con el objeto de recurrir el riesgo de

pancreatitis aguda³. Si ya se encuentran en tratamiento con estatinas, el fibrato de elección es el fenofibrato.

No existen evidencias convincentes para el empleo de fármacos específicos en monoterapia con el objeto de elevar el cHDL, dado que el descenso de cHDL se encuentra asociado a la hipertrigliceridemia con extraordinaria frecuencia (en un 50% de los casos)⁴.

Con respecto al empleo de fenofibrato en la población diabética, existen 2 grandes estudios de intervención: el estudio FIELD⁵ y el estudio ACCORD⁶.

En el estudio FIELD, después de 5 años de seguimiento de pacientes diabéticos tratados con fenofibrato que no estaban tratados con estatinas en el inicio del estudio, se produjo una reducción no significativa (11%) de accidentes coronarios (fatales y no fatales), pero una reducción significativa (11%) en el número total de accidentes cardiovasculares (muerte de origen cardiovascular, infarto, ictus, revascularización), principalmente en relación con la reducción de infartos no fatales (reducción del 24%) y revascularizaciones. El análisis de subgrupos permitió identificar a los pacientes con triglicéridos > 150 mg/dl y cHDL < 40 mg/dl, en los que se produjeron reducciones significativas de muerte de origen cardiovascular (14%), infarto de miocardio (13%) y revascularización (27%).

Un efecto adicional muy llamativo y significativo observado en el estudio FIELD fue la menor progresión de albuminuria y la necesidad de tratamiento con láser de la retinopatía, lo que sugiere decididamente un beneficio en las complicaciones microvasculares del diabético.

En el estudio ACCORD, con una media de seguimiento de 4,7 años, los pacientes diabéticos eran tratados con estatina (simvastatina), con o sin fenofibrato adicional. Se produjo la reducción de un 8% en el objetivo compuesto de infarto o ictus no fatal y muerte de origen cardiovascular. Sin embargo, en los pacientes con dislipemia aterogénica (triglicéridos > 204 mg/dl y cHDL > 34 mg/dl), que suponían un 17% de los pacientes incluidos en el estudio, la reducción fue del 31%, estadísticamente significativa, en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus, y el número de pacientes necesario de tratar para evitar un evento fue 20⁶.

Por tanto, el tratamiento con fenofibrato no reduce los accidentes cardiovasculares en la población diabética en la que los triglicéridos no se encuentran elevados. Sin embargo, el fenofibrato reduce significativamente los accidentes cardiovasculares en los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica⁷. De esta forma, el empleo de un fibrato asociado a la estatina en los pacientes diabéticos está justificado cuando se encuentra presente la dislipemia aterogénica, y esto es de una aceptación generalizada y recomendación expresa, particularmente cuando la hipertrigliceridemia es llamativa. La reducción del riesgo de accidentes coronarios con el empleo de un fibrato en pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica es, aproximadamente, de un 35%⁷, cuando se analizan de forma conjunta los estudios con fibratos (FIELD, ACCORD, BIP, VA-HIT, HHS). Es una combinación bien tolerada cuando se emplea fenofibrato, aumentando los efectos adversos con gemfibrozilo.

Recomendación

En el paciente diabético, tanto en prevención primaria como en secundaria, y en tratamiento con estatina se empleará fenofibrato si los triglicéridos > 200 mg/dl, con o sin cHDL bajo.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S60-71.
2. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol. 2005;95:120-2.
3. Berglund L, Brunzell JD, Gokdberg AC. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2969-89.
4. Singh IM, Shishebbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007;298:786-98.
5. 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.

Tabla 3 Resultados del tratamiento con fenofibrato en los pacientes con diabetes mellitus (DM)

Estudio	Población de pacientes	Objetivos	
FIELD ⁵	9.795 pacientes con DM2 22% de pacientes con ECV	Todos los pacientes	Pacientes con DA
		Mediana TG basales, 1,7 mmol/l	TG ≥ 2,30 mmol/l y cHDL < 1,30/1,29 mmol/l varón/mujer
		IM no mortal + muerte coronaria	Episodios CV totales (muerte CV, IM, ictus, revascularización)
ACCORD ⁶ Lipid	5.518 pacientes con DM2 37% de pacientes con ECV	RRR 11% (p = 0,16)	RRR 27% (p = 0,005)
		Todos los pacientes	Pacientes con DA
		Mediana TG basales, 1,8 mmol/l	TG ≥ 2,3 mmol/l y cHDL ≤ 0,9 mmol/l
		Muerte coronaria, IM no mortal + ictus no mortal	Muerte CV, IM no mortal + ictus no mortal
		RRR 8% (p = 0,32)	RRR 31% (p = 0,032)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; DA: dislipemia aterogénica; ECV: enfermedad cardiovascular; IM: infarto de miocardio; RRR: reducción del riesgo relativo; TG: triglicéridos.

6. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Laiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
7. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.

¿Cuándo emplear un fibrato en pacientes con alto riesgo cardiometabólico?

Un metaanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados con fibratos, que incluye a más de 45.000 pacientes, muestra una reducción significativa global del riesgo relativo del 10% para accidentes cardiovasculares mayores y del 13% para accidentes coronarios. Esto sugiere de forma inequívoca que los fibratos pueden tener un papel importante en la prevención del riesgo en pacientes con alto riesgo cardiovascular¹. Un metaanálisis subsiguiente, que buscaba el efecto de los fibratos en los pacientes de alto riesgo con elevación de triglicéridos y descenso de cHDL, muestra un mayor beneficio cuando este patrón de dislipemia se encuentra presente, con una reducción del riesgo relativo del 29%².

Los resultados del estudio ACCORD son contundentes en la demostración de un incremento de riesgo (evaluado en un 71% superior) en los pacientes que, a pesar de tener el cLDL controlado merced a una estatina, mantienen cifras elevadas de triglicéridos y/o bajas de cHDL. En consecuencia, el tratamiento de este riesgo residual lipídico asociando fenofibrato a la estatina puede ofrecer resultados significativos en reducir el riesgo residual. Este beneficio se puede deber a distintos efectos sobre la concentración de las lipoproteínas aterogénicas ricas en triglicéridos y remanentes, que contienen apo B, así como sobre su tamaño; hechos que pueden ser determinantes de su penetración en la pared arterial y su unión a la matriz conectiva, con la consiguiente contribución a la formación y desarrollo de la placa ateromatosa³.

Dado que en una considerable proporción de pacientes de alto riesgo (calculado por métodos estandarizados o por la agrupación de factores de riesgo) no se consigue alcanzar un control del cLDL, aun manteniendo dosis máximas de estatina o empleando una combinación de estatina con ezetimiba, los expertos han señalado que en estas circunstancias los pacientes con aumento de triglicéridos y/o descenso de cHDL son candidatos a un tratamiento adicional con fenofibrato³, que es el fármaco de elección comparado con cualquier otro fibrato (por una interacción farmacológica más segura)⁴.

Este abordaje terapéutico se puede ofrecer en prevención primaria a los pacientes que tienen dislipemia aterogénica y un alto riesgo de origen cardiometabólico o en los que se ha constatado una arteriosclerosis subclínica. Pero es mucho más útil en prevención secundaria o en los pacientes diabéticos, tal y como se indica previamente. No obstante, es preciso señalar que el concepto de prevención primaria o de prevención secundaria es un tanto arbitrario cuando existen factores de riesgo de importante repercusión⁵ y si consideramos el proceso aterosclerótico como un proceso continuo y progresivo. En este sentido, el empleo de un fibrato está más determinado por la preexistencia de una dislipemia aterogénica⁶ o la lesión de órganos diana⁷, según se señala en las diferentes guías de práctica clínica.

En la práctica, muchos enfermos sin historia previa de enfermedad vascular, pero con dislipemia aterogénica y síndrome metabólico, obesidad visceral o diabetes mellitus

(tal y como se señala en el apartado anterior) son susceptibles de emplear una terapia combinada estatina-fenofibrato, y los triglicéridos, el cHDL y particularmente el colesterol no HDL (30 mg/dl más del objetivo de cLDL) se consideran como objetivos secundarios de la terapia hipolipemiente. El fenofibrato se puede emplear para reducir el riesgo residual asociado al aumento de triglicéridos (> 200 mg/dl) o al descenso de cHDL. En estos pacientes, una combinación de dosis fija de estatina y fenofibrato puede mejorar la adherencia terapéutica³.

Recomendación

En pacientes con síndrome metabólico u obesidad visceral, en prevención secundaria y tratamiento con estatinas, se empleará fenofibrato si los triglicéridos son > 200 mg/dl, con o sin cHDL bajo.

Bibliografía

1. 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.
2. Lee M, Saber JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates on cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
3. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. [Accepted].
4. Preaksaranont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:1280-7.
5. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
6. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
7. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.

¿Cuándo emplear un fibrato como agente hipolipemiente de segunda línea?

El fenofibrato se emplea, de forma habitual, para el tratamiento del riesgo residual cuando está presente la dislipe-

mia aterogénica. Las indicaciones aprobadas por la EMA (European Medicines Agency)¹ son básicamente 3:

- Hipertrigliceridemia grave, con o sin valores bajos de cHDL.
- Hiperlipemia mixta, cuando la estatina se encuentra contraindicada o no se tolera.
- Hiperlipemia mixta en pacientes con alto riesgo cardiovascular, además de una estatina, cuando no se encuentran controlados los valores de triglicéridos y cHDL.

Los análisis de resultados agrupados han mostrado que la asociación de una estatina con fenofibrato mejora el perfil lipídico global de los pacientes con dislipemia aterogénica^{2,3}. En consecuencia, el fenofibrato se puede emplear en primera o segunda línea (e incluso en tercera) inicialmente en monoterapia o bien asociado a fármacos hipocolesterolemiantes, muy particularmente en los casos de aumento de triglicéridos y descenso del cHDL en pacientes de alto o muy alto riesgo según las guías⁴.

El fenofibrato se puede emplear en monoterapia en los pacientes con hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl), con el objeto de prevenir episodios de pancreatitis aguda. También en primera línea en los pacientes con resistencia a la insulina y dislipemia aterogénica, aun con cifras normales de cLDL. Además, también se empleará como fármaco de primera línea en prevención primaria y secundaria de accidentes cardiovasculares en los pacientes con intolerancia o resistencia a estatinas y que tienen un alto o muy alto riesgo cardiovascular, aunque la hipertrigliceridemia sea solo moderada. De hecho, en los pacientes con efectos adversos por estatinas, las recomendaciones europeas⁵ señalan que la adición de ezetimiba con fenofibrato (no gemfibrozil) puede ser una opción de segunda o tercera línea para alcanzar objetivos en cLDL.

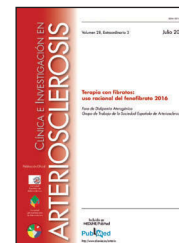
También se empleará fenofibrato como fármaco de segunda y tercera línea en los pacientes sin cLDL en objetivos y que mantengan cifras elevadas de triglicéridos, con o sin descenso del cHDL.

Recomendación

Los fibratos se pueden emplear como fármacos de primera línea en pacientes intolerantes a las estatinas y que tienen alto o muy alto riesgo cardiovascular. El fenofibrato se empleará como fármaco de segunda línea en pacientes con estatinas y cLDL en objetivos, pero en los que persistan triglicéridos > 200 mg/dl o dislipemia aterogénica residual. El fenofibrato también se puede emplear como fármaco de tercera línea en pacientes tratados con estatinas y ezetimiba y con cLDL en objetivo, pero que mantengan cifras de triglicéridos > 200 mg/dl o dislipemia aterogénica residual.

Bibliografía

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medical products. EMA/CHMP/580013/2012.
2. Jones PH, Davidson MH, Goldberg AC, Pepine CJ, Kelly MT, Buttler SM, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *J Clin Lipidol*. 2009;3:125-37.
3. Jones PH, Cusi K, Davidson MH, Kelly MT, Setze CM, Thakker K, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low-or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:73-84.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.



Parte II. Combinación de estatina más fibrato (libre y fija)

Part II. Combination statin plus fibrate regimens (free and fixed)

La eficacia de los fibratos en el tratamiento de la dislipemia aterogénica, con una excelente repuesta en los pacientes con hipertrigliceridemia, obliga a considerar el tratamiento combinado de una estatina con un fibrato en los casos en los que es preciso controlar el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), pero que, además, y al margen de que se hayan alcanzado objetivos terapéuticos en cLDL, sea preciso controlar la hipertrigliceridemia, acompañada o no de cifras bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Los 2 factores determinantes de riesgo residual de origen lipídico son: la falta de control en cLDL y/o en la dislipemia colesterol no LDL dependiente. En consecuencia, sobre todo en los pacientes de alto riesgo, o en los que ya han sufrido enfermedad cardiovascular (CV), la prevención de las recurrencias pasa por optimizar el tratamiento hipolipemiante empleando —en su caso— una combinación de fármacos, en la que siempre se tendrá en consideración la eficacia y seguridad que ofrece una asociación de estatina con fenofibrato.

¿Cuál es el objetivo fundamental al tratar a los pacientes con dislipemia aterogénica?

Las enfermedades CV continúan siendo la primera causa de mortalidad. Los valores elevados de cLDL son el mayor predictor de enfermedad CV y constituyen el objetivo primario en el tratamiento de las dislipemias^{1,2}. El descenso del cHDL y el aumento de los triglicéridos (TG) también se asocian con un incremento de riesgo CV. Estas alteraciones se relacionan frecuentemente con situaciones de resistencia a la insulina, como la diabetes mellitus (DM) tipo 2 y la obesidad, que constituyen la denominada dislipemia aterogénica. Esta dislipemia se caracteriza por la elevación de los TG, el descenso del cHDL, hiperlipemia posprandial y cambios cualitativos de las partículas de cLDL, con aumento de las partículas LDL pequeñas y densas.

La prevalencia estimada de la dislipemia aterogénica suele ser muy elevada, aunque varía según la población

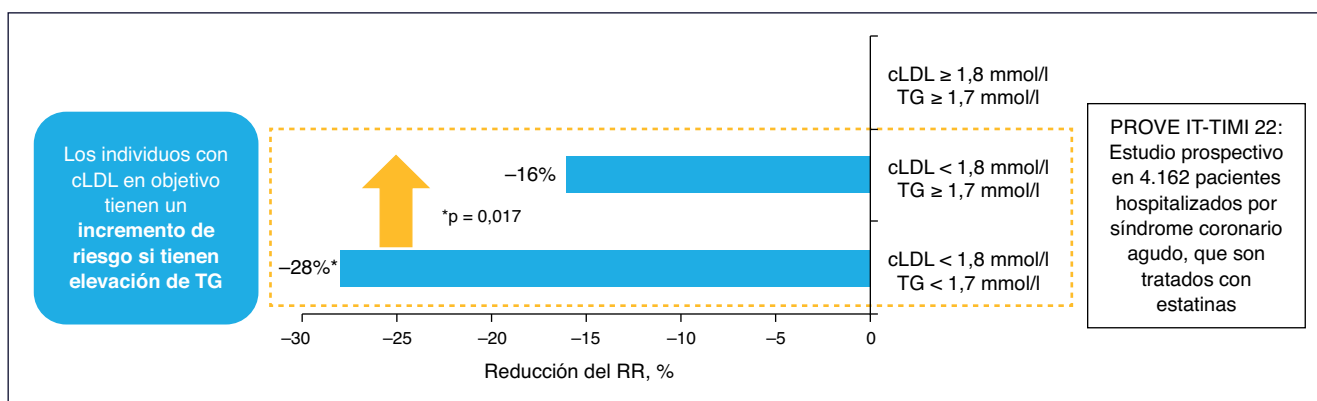


Figura 1 Exceso de riesgo atribuible a los triglicéridos (TG) cuando el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se encuentra controlado (estudio PROVE-IT). RR: riesgo relativo.

estudiada; en los pacientes con diabetes, a pesar del tratamiento con estatinas, casi el 50% presenta anomalías lipídicas compatibles con dislipemia aterogénica³. En unidades de lípidos en nuestro medio, el 20% de los pacientes presenta esta alteración en la primera consulta realizada⁴.

Los criterios diagnósticos para la dislipemia aterogénica se basan en los valores de TG y cHDL. Los TG son un factor independiente de riesgo CV. En el momento actual, valores de TG > 150 mg/dl se consideran como marcador de incremento de riesgo, aunque no hay evidencia de la disminución del riesgo por conseguir cifras < 150 mg/dl mediante tratamiento. Las bajas concentraciones de cHDL son también un factor de riesgo independiente; aunque no existe suficiente evidencia para considerar un valor determinado como objetivo terapéutico, en general se considera que valores < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres se pueden considerar como marcadores de incremento de riesgo CV⁵.

En el tratamiento de las dislipemias, las estatinas siguen siendo la primera elección para disminuir el cLDL; sin embargo, sabemos que el tratamiento con estatinas no elimina totalmente el riesgo CV residual asociado a dislipemia aterogénica⁶. En pacientes con TG > 200 mg/dl, el colesterol no HDL (colesterol total menos cHDL), que engloba tanto el cLDL como las lipoproteínas ricas en TG, es un objetivo secundario del tratamiento^{1,2}. En este sentido, los fibratos han mostrado su eficacia, especialmente para reducir las cifras de TG, además de para modificar los diferentes parámetros de la dislipemia aterogénica. El tratamiento combinado estatina-fibratos es más eficaz que la monoterapia para la reducción del riesgo CV y se asocia con un menor riesgo de episodios CV⁷.

En general, ante un paciente con riesgo CV elevado, el objetivo fundamental es conseguir el valor adecuado de cLDL, ya que con cada descenso de 38 mg/dl (1 mmol/l) de cLDL se reduce el riesgo CV en un 20-25%. Conseguido este objetivo mediante el tratamiento con estatinas, si las cifras de TG superan los 150 mg/dl y las de cHDL < 40 o 45 mg/dl (dependiendo del sexo) es adecuado el tratamiento asociado de estatinas y fibrato (fenofibrato de elección);

la intolerancia a los fibratos permite como alternativa el uso de los ácidos grasos omega-3.

Recomendaciones

- En los pacientes con riesgo CV: enfermedad CV establecida, DM (tipos 1 y 2) con ≥ 1 factor de riesgo CV (FRCV) o lesión de órgano diana (microalbuminuria), enfermedad renal crónica (ERC) con filtrado glomerular (FG) < 30 ml/m/1,73 m² y SCORE > 10%, el objetivo primario de tratamiento es mantener el cLDL ≤ 70 mg/dl (o reducción del 50%).
- En los pacientes con riesgo CV alto: varios FRCV, DM (tipos 1 y 2) sin FRCV y sin lesión de órgano diana, ERC con FG 30-59 ml/m/1,73 m², SCORE 5-10%, el objetivo primario es mantener el cLDL < 100 mg/dl.
- Con riesgo CV moderado: SCORE ≥ 1 y < 5%, el objetivo primario es cLDL < 100 mg/dl.
- Sin embargo, es preciso considerar otros objetivos diferentes al cLDL:
 - En pacientes con TG > 200 mg/dl un objetivo secundario es el colesterol no HDL (30 mg/dl más que el cLDL).
 - La apo B < 80 o < 100 mg/dl se puede plantear como objetivo según el riesgo CV muy alto o alto, respectivamente.
 - No hay objetivos concretos para cHDL y TG, aunque se reconoce su papel en el riesgo CV.
- Por este motivo, las guías recomiendan unos TG < 150 mg/dl y un cHDL > 40/45 mg/dl (varón/mujer) en los casos en los que se planteen objetivos secundarios por existir una dislipemia aterogénica.

Bibliografía

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002;106:3143-421.

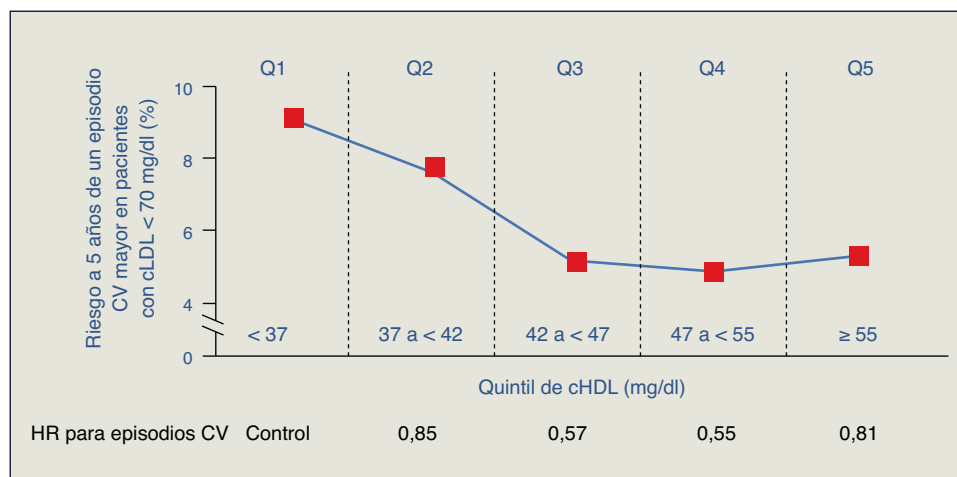


Figura 2 Exceso de riesgo atribuible al colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en pacientes con el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) controlado (estudio TNT). CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Leiter LA, Lundman P, Da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28:1343-51.
- Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, De la Cruz JJ, Banegas JR. Atherogenic dyslipidemia: prevalence and management in lipid clinics. *Rev Clin Esp*. 2014;214:491-8.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (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;366:1267-78.
- Tenenbaum A, Medvedofsky D, Fisman EZ, Buby L, Matetzky S, Tanne D, et al. Cardiovascular events in patients received combined fibrate/statin treatment versus statin monotherapy: Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys data. *PLoS One*. 2012;7:e35298.

¿De qué evidencias disponemos de un riesgo cardiovascular residual de origen lipídico en pacientes con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad controlado?

Un hecho clínico conocido es que muchos pacientes con dislipemia aterogénica experimentan un primer episodio o episodios recurrentes de accidentes cardiovasculares (CV) en su evolución, a pesar de un tratamiento optimizado de acuerdo con las guías clínicas actuales. De hecho, en los pacientes tratados con estatinas persiste un riesgo de accidentes coronarios, que se puede estimar en aproximadamente un 77% del inicial^{1,2}.

Los estudios epidemiológicos han sido concluyentes al comprobar que un valor bajo de cHDL (menor a 40 mg/dl en el varón y a 50 mg/dl en la mujer) es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica. Un análisis de 4 estudios poblacionales prospectivos permite calcular que por cada descenso de 1 mg/dl en cHDL plasmático, el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa en un 2-3%, independientemente de otros factores de riesgo, incluido el cLDL.

En el estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster), el riesgo CV para padecer un infarto agudo de miocardio se multiplica por 5 en pacientes que, teniendo controlado el cLDL, presentan aumento de TG y/o descenso de cHDL. En el estudio REALIST (Residual Risk Lipids and Standard Therapies), los TG y el cHDL están íntimamente ligados al riesgo residual en pacientes con síndrome coronario agudo, y contribuyen a dicho riesgo aun en presencia de cLDL < 130 mg/dl e incluso de 70 mg/dl. Además, TG y cHDL actúan de manera sinérgica, de tal forma que las ci-

fras más elevadas de TG y las más bajas de cHDL multiplican por 10 el riesgo de enfermedad coronaria.

El estudio TNT resalta cómo en los pacientes con cLDL bajo (incluso < 70 mg/dl) y en tratamiento con dosis altas de estatinas, la cifra de cHDL se manifiesta como un determinante del riesgo CV³. Adicionalmente, en el estudio PROVE IT-TIMI 22, una cifra de TG > 200 mg/dl se asociaba a un elevado riesgo de accidentes coronarios recurrentes en los enfermos con cLDL < 70 mg/dl⁴. Por consiguiente, el tratamiento con estatinas, aunque particularmente útil, no garantiza la erradicación del riesgo residual de origen lipídico.

De este modo, un enfoque terapéutico adecuado sobre la dislipemia aterogénica puede tener un efecto positivo sobre el riesgo residual vascular de origen lipídico, que persiste después de un empleo eficaz de las estatinas con objeto de disminuir los valores de cLDL. Por consiguiente, la identificación de los factores lipídicos asociados al riesgo residual puede ser particularmente importante no solo para su tratamiento, sino también de cara a su detección en los enfermos con diferentes alteraciones en el perfil lipídico asociadas a un elevado riesgo CV.

La elevada prevalencia de este problema precisa un abordaje basado en las mejores evidencias científicas disponibles; esto ha llevado a estudiar combinaciones de fármacos ya existentes que pueden tener un efecto terapéutico añadido, con mecanismos de acción complementarios a los de las estatinas y cuyo objetivo es actuar sobre el riesgo producido por las fracciones lipídicas no LDL.

Actualmente, solo disponemos de 1 fármaco que haya demostrado eficacia sobre el riesgo residual en pacientes diabéticos, el fenofibrato. Además, su seguridad asociado a estatinas ha quedado suficientemente probada en diferentes estudios realizados en este tipo de pacientes con la asociación de estatinas y fenofibrato. Con esta asociación se comprueba, además de la normalización de las cifras de cLDL, un descenso notable de los niveles de TG y un incremento de las cifras de cHDL. La combinación de simvastatina y fenofibrato en el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) fue la primera descripción de la eficacia de esta asociación, si bien no redujo significativamente los episodios CV no fatales y la muerte CV en pacientes diabéticos frente a la simvastatina en monoterapia. Los pacientes del grupo de dislipemia aterogénica presentaron un riesgo relativo un 70% más elevado de episodios CV graves en comparación con la población diabética sin dislipemia, a pesar de alcanzar un valor medio de cLDL de 80 mg/dl. Un análisis

		Triglicéridos				
		22-72	72-102	702-133	133-190	> 190
cHDL	53-94	1	1,0	0,9	0,9	0,9
	42-53	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
	36-42	1,4	1,7	2,0	2,5	3,0
	30-36	1,7	2,2	3,0	4,1	5,5
	7-30	2,0	2,3	4,5	6,7	10,2

Figura 3 Efecto sinérgico sobre el riesgo cardiovascular de los valores elevados de triglicéridos y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

específico demostró que en pacientes con TG elevados (> 200 mg/dl) y cHDL disminuido (< 34 mg/dl), el riesgo relativo CV se redujo en un 31% en el grupo de terapia combinada frente a la monoterapia con simvastatina. Para prevenir un accidente CV es necesario tratar durante 5 años tan solo a 20 pacientes con la combinación (la reducción del riesgo absoluto resultó del 4,95%)⁵. El estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD) se diseñó para evaluar el efecto a largo plazo del fenofibrato sobre episodios CV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁶. Participaron 9.795 pacientes, con edades de entre 50 y 75 años. No se produjeron reducciones significativas en los objetivos primarios de mortalidad, pero el tratamiento con fenofibrato disminuyó los accidentes CV totales. Los pacientes más beneficiados fueron los que presentaron unos TG > 150 mg/dl y un cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres. En este estudio se demostró, además, un efecto beneficioso del fenofibrato en el riesgo microvascular, con una reducción en la progresión de la microalbuminuria, en el desarrollo y progresión de la retinopatía y en el riesgo de amputación en extremidades inferiores.

En consecuencia, para abordar la reducción del riesgo residual parece necesario contemplar la optimización de los resultados terapéuticos en la tríada lipídica: cLDL, cHDL y TG, eventualmente con una combinación de estatinas y fenofibrato, tal y como se ha comprobado hasta este momento.

Recomendaciones

- Los TG habrán de ser valorados para evaluar el riesgo CV.
- El cHDL es un importante factor de riesgo y se debe evaluar para la estimación del riesgo CV.
- Los fibratos están recomendados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.
- En pacientes con DM2, el objetivo primario es un cLDL < 100 mg/dl. El objetivo de colesterol no HDL debe ser < 130 mg/dl y apo B < 100 mg/dl.
- En los pacientes con DM2 y enfermedad CV previa (o con elevado riesgo CV aun sin antecedentes de enfermedad CV) los objetivos son: cLDL < 70 mg/dl, colesterol no HDL < 100 mg/dl y apo B < 80 mg/dl.

Bibliografía

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: a prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
3. Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al; Treating to New Targets Investigators. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
4. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels be-

yond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.

5. ACCORD Study Group, 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.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. 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;366:1849-61.

¿En qué tipo de pacientes que ya toman estatinas hay que añadir un fibrato?

Los resultados del estudio ACCORD (Lipid-lowering Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹, que comparó el efecto de la combinación simvastatina-fenofibrato frente a simvastatina sola en una población de pacientes diabéticos, tras 4,7 años de seguimiento, no obtuvieron ninguna reducción del objetivo primario compuesto (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte por causas cardiovasculares), a pesar de las mejoras en los valores de TG y de cHDL en el grupo de tratamiento combinado. Sin embargo, surgió un importante subgrupo en el que la combinación de fenofibrato-simvastatina resultó beneficiosa; aunque la cohorte general tuvo una RRR (reducción relativa del riesgo) significativa en el resultado primario del 8%, los pacientes con valores basales de TG > 204 mg/dl y de cHDL < 34 mg/dl mostraban una tendencia hacia una mayor RRR (-31%; $p = 0,057$). La revisión de los datos de los grandes ensayos que usaron un fibrato en monoterapia (FIELD², HHS³, BIP⁴) traslucen resultados similares en los grupos con TG altos y cHDL bajo, experimentando el mayor grado de beneficio con el uso de los fibratos. Estos resultados han sido corroborados por 3 metaanálisis de dichos estudios⁵⁻⁷ empleando el subgrupo con valores de TG altos y cHDL bajos. En su conjunto, estas pruebas reafirman la eficacia de la asociación estatina más fibrato en la mejoría del pronóstico cardiovascular de los pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica, pese a que en alguno de los estudios, como en el FIELD, la contaminación del grupo de control con la toma voluntaria de estatinas fue más del doble que en la rama del fenofibrato⁸.

Recomendación

En los pacientes de alto riesgo que estén tomando la dosis más potente y tolerada de estatina, y que —aunque tuvieran el cLDL controlado— aún presentaran la combinación de valores altos de TG y bajos de cHDL, la indicación es añadir un fibrato.

Bibliografía

1. 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.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the

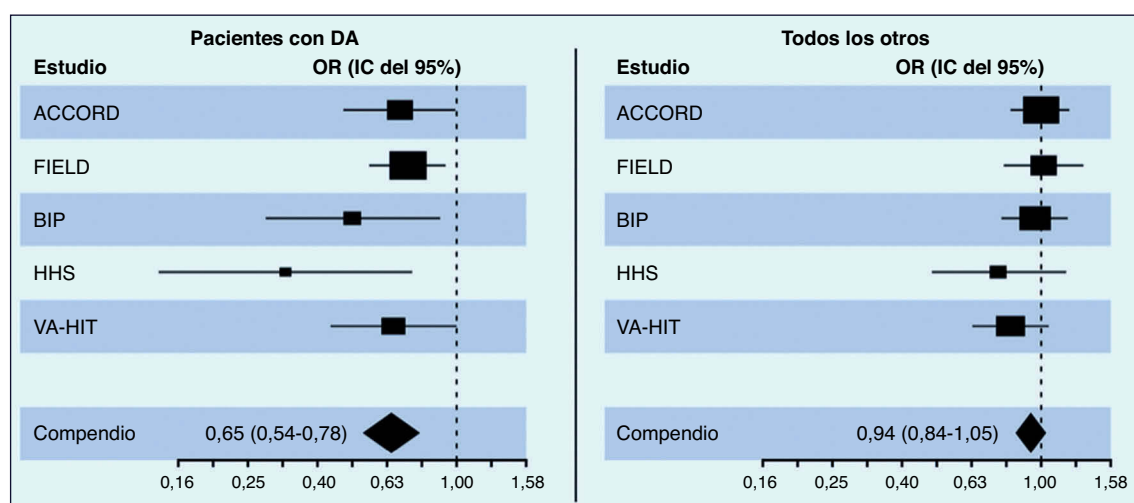


Figura 4 Eficacia de los fibratos en los pacientes con dislipemia aterogénica (DA). IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. Tomada de referencia 5.

- FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366: 1849-61.
3. 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.
4. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000;102: 21-7.
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, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Oviagele 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. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care. 2009;32:493-8.

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

Idealmente, el fibrato que demostrase una mayor reducción de los episodios 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 morbimortalidad entre alguna de las posibles combinaciones de estatina y fibrato. Por tanto, nos vemos obligados a escoger entre los fibratos que tengan mayor potencia de re-

ducir los TG y elevar el cHDL, y de estos el que tuviera menos probabilidad de inducir efectos secundarios, en particular el riesgo de miopatía.

La potencia de los diferentes fibratos sobre el control lipídico de los componentes de la dislipemia aterogénica viene expresada en la tabla 1, que está adaptada de una revisión sistemática¹. Como se puede observar en ella, gemfibrocilo y 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 comparado con el fenofibrato². La explicación de por qué ambas moléculas varían ampliamente en la posibilidad de producir efectos adversos si se toman concomitantemente con las estatinas o con otros fármacos, viene determinada por la forma en que son metabolizadas en el organismo. El gemfibrocilo se metaboliza por las isoenzimas de la enzima uridinadifosfato-glucuronil-transferasa, las 1A1 y 1A3, que son las mismas vías de eliminación que emplean algunas estatinas³, mientras que el fenofibrato tiene un escaso efecto sobre la glucuronidación

Tabla 1 Efectos clínicos de los fibratos

	TG (mg/dl) Δmax/min Media	cHDL (mg/dl) Δmax/min Media	cLDL (mg/dl) Δmax/min Media
Fenofibrato	-120/-23,5 -47,4	+100/+0,4 +1,8	-75,3/+0,5 -7,6
Benzafibrato	-99,5/-20,8 -30,5	+14,4/+0,4 +6,2	-24,3/+0,4 -6,2
Gemfibrocilo	-103/-45,5 -63,6	+8,9/+2,0 +3,4	-28,2/0,0 -12,2

Δmáx/min: variación máxima y mínima; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos. Adaptada de Abourbih et al¹.

de las estatinas y sobre el CYP3A4, que es una vía bastante común para la metabolización de diversos fármacos⁴. Esta posibilidad de mayor interacción del gemfibrocilo con las estatinas se plasmó en una revisión de la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense⁵, 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, y se debe emplear el fenofibrato en caso de ser necesario mejorar la dislipemia aterogénica⁶.

Recomendación

La mejor elección de un fibrato para combinar con las estatinas es el fenofibrato.

Bibliografía

1. 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.e1-8.
2. 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.
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. 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.
5. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol.* 2005;95:120-2.
6. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99 Suppl:3C-18C.

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

Eficacia

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 o con dislipemia mixta. Los resultados de los estudios más destacados se exponen en la tabla 2¹.

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%. La combinación hipotrigliceridemiante más potente se logra al agregar la pravastatina al fenofibrato. También acontece un incremento adicional del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), entre el 2 y el 20%. En este sentido, la fluvastatina es la que se muestra más eficaz en combinación con el fenofibrato. La influencia sobre el 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 estudios han evaluado el cambio en los va-

lores de colesterol no HDL. El poder reductor de la combinación fenofibrato-estatina sobre el colesterol no HDL es un 6-8% mayor que la estatina sola². Este efecto sinérgico amplía también la disminución de los valores de colesterol no HDL lograda por el fenofibrato en monoterapia. 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 estatinas³. Complementariamente al beneficio cardiovascular comentado anteriormente, que aconteció entre los pacientes con dislipemia aterogénica que usaban un fibrato o la combinación de fenofibrato y una estatina, en pacientes diabéticos, tanto en el estudio ACCORD como en el estudio FIELD, se observó un enlentecimiento de la progresión de la retinopatía, independientemente de su efecto sobre los lípidos^{4,5}.

Recomendación

La combinación fenofibrato-pravastatina es la de mayor poder reductor de los triglicéridos.

Seguridad

Tanto los fibratos como las estatinas pueden producir alteraciones musculares que varían desde la simple elevación asintomática de creatinina hasta la rabdomiólisis, pasando por estadios intermedios de debilidad muscular, dolor al presionar las masas musculares, mialgias y miositis. Dado que el fenofibrato tiene un escaso efecto sobre la glucuronidación de las estatinas y sobre el CYP3A4, se reduce la probabilidad de que en combinación con aquellas pueda producir estos efectos miopáticos indeseables. De hecho, en el estudio FIELD, unos 900 pacientes tratados con fenofibrato lo fueron también con estatinas y no se registró ningún caso de rabdomiólisis durante los 5 años de seguimiento⁵. Esta baja incidencia de alteraciones musculares se corroboró en el estudio ACCORD, donde más de 5.500 pacientes fueron tratados con simvastatina asociada a fenofibrato, o a placebo, durante 5 años y no se registró una mayor incidencia de miopatía entre los pacientes que recibieron conjuntamente los 2 fármacos que en la población de control⁴. Asimismo, los fibratos y las estatinas pueden producir, administrados en monoterapia, un aumento leve o moderado de las transaminasas, cuyo significado fisiopatológico no está bien definido⁶. En el estudio ACCORD, los aumentos de transaminasas que se documentaron fueron escasos, transitorios y cursaron de forma asintomática¹. En los pacientes con insuficiencia hepática, de tener que utilizar estatinas habría de hacerse con precaución y evitar su combinación con cualquier fibrato. Tampoco se ha observado en el ACCORD ningún aumento en la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa, pancreatitis o mortalidad no cardiovascular. El fenofibrato puede aumentar la concentración de la creatinina sérica, con una disminución del aclaramiento de creatinina estimado por la tasa de filtración glomerular, sin tener ningún efecto sobre la proporción de albúmina en orina/creatinina sérica. La importancia clínica de estos efectos sigue siendo poco clara. Su administración junto a estatinas aumenta el riesgo relativo de incidencia de deterioro de la función renal y necesidad de trasplante en un 1,47 y un 1,29, respectivamente⁷. Se desaconseja su empleo con fil-

Tabla 2 Eficacia de la combinación fenofibrato y estatina

Estatina	Autor	Comparación	ΔTG (%)	ΔcHDL (%)	ΔcLDL (%)
Simvastatina	Vega et al	F200 + S10 frente a S10	-29	+17	—
	Grundy et al	F160 + S20 frente a S20	-7	+9	-5
	Muhlestein et al	F160 + S20 frente a S20	-26	+6	+5
	ACCORD	F160 ^a + S20/40 ^a frente a S20/40 ^a	-13,5	+2	-2
Fluvastatina	Farnier et al	F200 + FV20 frente a F200 ^b	-10	+10	-11
		F200 + FV40 frente a F200 ^b	-11	-1	-20
	Darosa et al	F200 + FV80 frente a FV80	-15	+20	-10
Atorvastatina	Athyros et al	F200 + A20 frente a A20	-20	+13	-6
	Kohn et al	F200 + A10 frente a A10	-32	+15	+10
	Davidson et al	F145 + A40 frente a A40	-21	+13	+1
Pravastatina	Farnier et al	F160 + P40 frente a P40	-20	+4	-5
	Farnier et al	F160 + P40 frente a S20	-34	+4,5	+1,5
Rosuvastatina	Durrington et al	F ^a + R5 frente a R ^a	-11	+4	+12
		F ^a + R10 frente a R ^a	-17	+5	+14

Δ: variación; 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.

Tomada de A. Brea¹.

trados glomerulares < 30 ml/min. Un metaanálisis⁸ de 6 estudios que evaluaron la seguridad del empleo de fenofibrato con las estatinas en 1.628 pacientes con hiperlipemia 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 valor de creatinina 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.

Bibliografía

1. Brea A. Tratamiento combinado con fenofibrato. Eficacia. Clin Invest Arterioscl. 2012;24 Supl 1:34-8.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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;366:1849-61.
6. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use. Am J Cardiol. 2004; 94 Suppl:30F-4F.
7. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomic safety study of fibrate and statin concomitant therapy. Am J Cardiol. 2010;106:1594-601.
8. 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.

¿Aporta valor añadido una combinación fija de pravastatina más fenofibrato?

Las evidencias sobre la eficacia y seguridad de la asociación de pravastatina + fenofibrato son consistentes, especialmente cuando surjan problemas de tolerabilidad¹.

El valor añadido de la combinación fija de pravastatina + fenofibrato en 1 cápsula viene determinado por una mayor consecución de los objetivos terapéuticos², mejorar el cumplimiento terapéutico, la adherencia del paciente, simplificar el régimen terapéutico y contribuir a vencer la inercia clínica.

La mayor consecución de los objetivos terapéuticos en los pacientes con dislipemia aterogénica, como se ha observado en diferentes estudios que comparan la consecución de objetivos de cLDL y especialmente de colesterol no unido a li-

poproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) con pravastatina 40 mg en monoterapia frente a la combinación fija de pravastatina 40 mg + fenofibrato 160 mg^{3,4} (fig. 5).

La combinación fija de pravastatina 40 mg + fenofibrato 160 mg ha logrado una mayor consecución de objetivos que la monoterapia con simvastatina 20 mg⁵ (fig. 6).

La consecución de los objetivos se consigue mejorando el cumplimiento y la adherencia del paciente⁶⁻⁸. Las guías de práctica clínica abordan la importancia del cumplimiento para conseguir los objetivos⁹. La combinación a dosis fija de pravastatina y fenofibrato puede aumentar la adherencia, ya que simplifica el régimen medicamentoso reduciendo el número de la dosis diaria a la toma de 1 cápsula^{2,10}. Varios trabajos muestran que la reducción en el número de dosis es la medida aislada más efectiva para conseguir aumentar la adherencia y, por tanto, mejorar la consecución de objetivos^{11,12}. Esta combinación en 1 cápsula contribuye a simplificar la complejidad del tratamiento, la dificultad que tiene el paciente para realizar correctamente la toma de la medicación y facilita al médico la realización de la prescripción, lo que puede ayudar a los médicos a vencer la inercia terapéutica.

La buena eficacia y tolerabilidad, el coste de la combinación y la posibilidad de adecuar la administración al estilo

de vida del paciente facilitan la consecución de los objetivos en esos pacientes de alto riesgo cardiovascular¹³.

Finalmente, se han detectado 2 efectos beneficiosos sinérgicos de la asociación fija de fenofibrato + pravastatina al margen de sus beneficios cardiovasculares: el primero de ellos se relaciona con una menor pérdida anual de la tasa de filtrado glomerular, especialmente en los casos de mayor hipertrigliceridemia^{14,15}; el segundo hecho beneficioso es un potencial efecto favorable sobre el metabolismo hidrocarbonado, muy especialmente en los pacientes con síndrome metabólico¹⁶; como es conocido el efecto diabetogénico de las estatinas¹⁷, este efecto mitigador de la capacidad hiperglucemiante de la estatina se debería considerar como un beneficio adicional de la combinación fija de fenofibrato + pravastatina¹.

Recomendación

Al margen de su eficacia y seguridad, el valor añadido de la combinación fija de pravastatina + fenofibrato en 1 cápsula está determinado por una mayor consecución de los objetivos terapéuticos, mejorar el cumplimiento terapéutico, la adherencia del paciente, simplificar el régimen terapéutico y contribuir a vencer la inercia clínica.

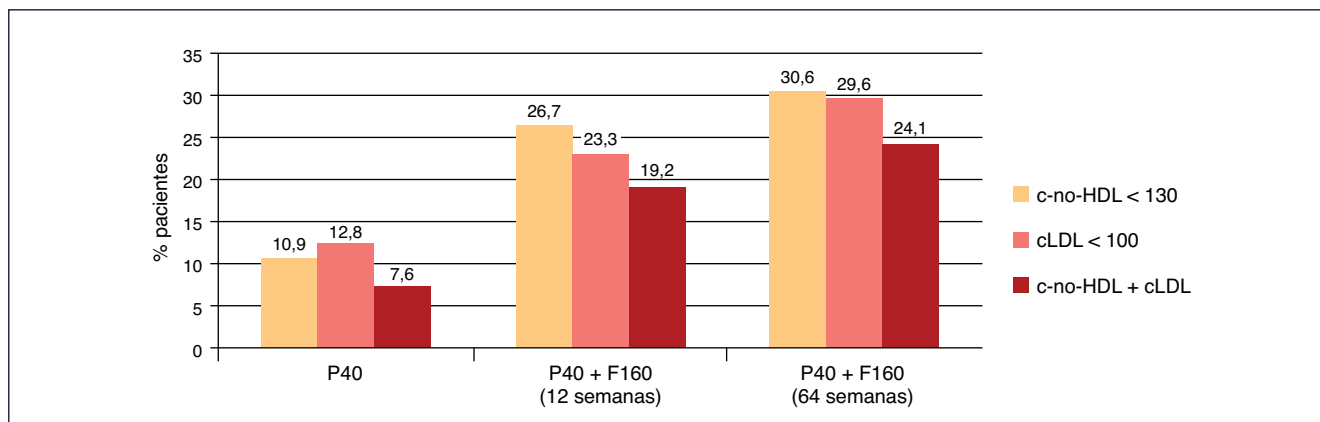


Figura 5 Consecución de objetivos terapéuticos de pravastatina + fenofibrato frente a pravastatina en monoterapia^{3,4}. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; F160: fenofibrato 160 mg; P40: pravastatina 40 mg.

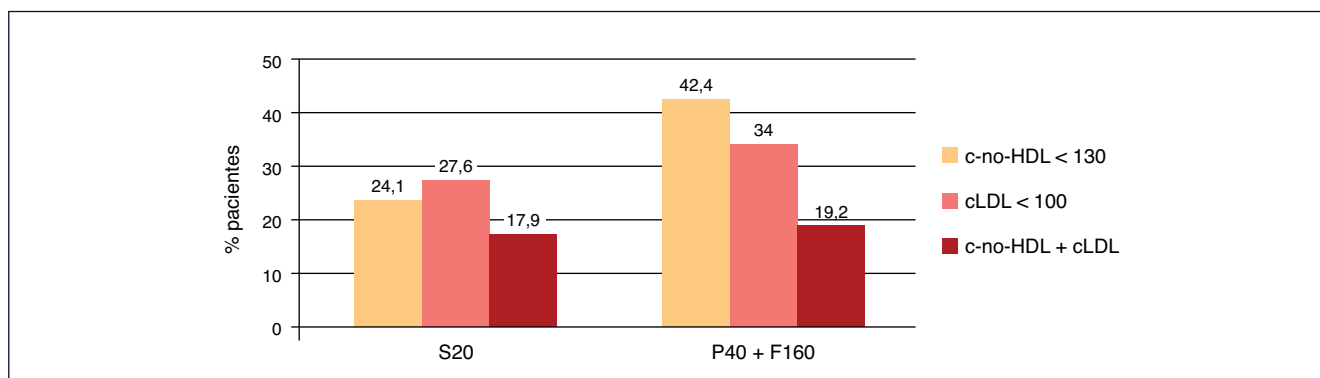


Figura 6 Consecución de objetivos terapéuticos de pravastatina+fenofibrato frente a simvastatina en monoterapia⁵. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; F160: fenofibrato 160 mg; P40: pravastatina 40 mg; S20: simvastatina 20 mg.

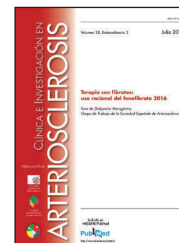
Bibliografía

1. Consenso sobre el tratamiento farmacológico de la dislipemia aterogénica con terapia combinada estatina-fibrato. *Clin Invest Arterioscler*. 2016. <http://dx-doi.org/10.2016/j.arteri.2015.12.001>
2. Mantilla T. Consecución de objetivos terapéuticos. *Clin Invest Arterioscler*. 2014;26 Supl 1:20-4.
3. 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.
4. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2165-73.
5. 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.
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
7. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.
8. De Frutos E, Lorenz G, Manzotti C, Espínola A, Hernández A, Val A, et al. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2008;20:8-13.
9. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco Valle M, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en atención primaria. SEA, SEMFYC, SEMERGEN, SEMG; 2014.
10. 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.
11. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50.
12. Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Villar F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentario del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:103-28.
13. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation*. 2009;119:390-7.
14. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-90.
15. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35:1008-14.
16. Wysocki J, Belowski D, Kalina M, Kochanski L, Okopien B, Kalina Z. Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42:212-7.
17. Rius Tarruella J, Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó Sala X. La diabetogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscler*. 2015;27:148-58.



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Parte III. Control clínico del tratamiento con fenofibrato

Part III. Clinical control of fenofibrate therapy

El tratamiento con fármacos hipolipemiantes requiere un control sencillo pero imprescindible, tanto si se emplea en monoterapia como si se usa una combinación de fármacos. Las combinaciones más seguras de estatina con fenofibrato no han mostrado efectos adversos significativamente diferentes a los encontrados con monoterapia. No obstante, lo mismo que se controla periódicamente el perfil lipídico y la consecución de objetivos, es preciso en el inicio y en el seguimiento el control de otras variables biológicas, entre las que destacan la función renal y las enzimas de origen muscular o hepático. Por otra parte, son bien conocidas las situaciones clínicas que suponen una contraindicación relativa o absoluta al tratamiento.

¿Qué controles analíticos son necesarios realizar, y cada cuánto tiempo, en un paciente en tratamiento con fibratos?

Inicialmente se debe solicitar un patrón lipídico completo de abordaje (colesterol total, cLDL [colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad], cHDL [colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad], triglicéridos, perfil enzimático hepático y creatinina —son posibles elevaciones transitorias al tomar fibratos—). Se debe solicitar también filtrado glomerular y creatinina (ajustar dosis ante una insuficiencia renal leve o contraindicarlos si es grave) y sistemático de sangre (incluyendo glucosa, porque si se usa gemfibrocilo aminora el efecto de la insulina). Posteriormente varían las fechas de las determinaciones según las guías, pero las europeas (entre ellas la de la semFYC)^{1,2} solicitan a los 2 meses parámetros analíticos para valorar la efectividad del tratamiento (evitar la inercia terapéutica), así como posibles variaciones valorando tolerancia y cumplimiento. Más adelante se pueden espaciar cada 6-12 meses según el grado de riesgo cardiovascular.

Recomendación

Las indicaciones de solicitud y seguimiento de pruebas complementarias se basan en decisiones de expertos y se indica la periodicidad de estas.

Bibliografía

1. Blasco Valle M, Álvarez Cosmea A, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al; Crupo de trabajo de dislipemias de la semFYC. Guías semFYC 2012 para el tratamiento de las dislipemias en Atención Primaria. Barcelona: Semfyc ediciones; 2012.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-818.

¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes de los fibratos?

Los efectos secundarios más frecuentes de los fibratos, en general son escasos y leves y su seguridad a largo plazo está probada. La información de la tolerabilidad general de fenofibrato se obtuvo inicialmente del análisis conjunto de datos de 804 pacientes y expresados en la ficha técnica del producto¹.

De los acontecimientos adversos con fenofibrato, solo las anomalías en las pruebas funcionales hepáticas y la elevación de las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) se dieron en un número significativamente mayor que en el

Tabla 1 Controles clínicos y analíticos tras instauración de tratamiento ante una dislipemia

Tipo de paciente	Controles clínicos		Controles analíticos
Riesgo muy alto ^a	3 meses	Reforzar cambios en el estilo de vida, en especial el abandono del tabaco Control del peso y de la presión arterial Valorar la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento	Cada 2 meses perfil lipídico hasta conseguir objetivo terapéutico. Después cada 6-12 meses Si está tratado con fibratos solicitar análisis de transaminasas
Riesgo alto	Anual 3-6 meses ^b	Exploración física Reforzar cambios en el estilo de vida, en especial el abandono del tabaco Control del peso y de la presión arterial Valorar la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento Revaluación del RCV	Cada 2 meses perfil lipídico hasta conseguir objetivo terapéutico. Después cada 6-12 meses Si está tratado con fibratos solicitar análisis de transaminasas
Riesgo moderado	Anual 12 meses	Exploración física Reforzar cambios en el estilo de vida, en especial el abandono del tabaco Control del peso y de la presión arterial Revaluación del RCV	Anualmente, perfil lipídico
Riesgo bajo	Cada 2 años	Reforzar cambios en el estilo de vida, en especial el abandono del tabaco Control del peso y de la presión arterial Revaluación del RCV	Cada 2 años, perfil lipídico

RCV: riesgo cardiovascular.

^aLos pacientes con diabetes tienen su propio protocolo de seguimiento.

^bEn función de los recursos de que se disponga.

 Tomada de Blasco Valle et al¹.

grupo placebo. En el estudio FIELD², los diabéticos tipo 2 sufrieron secundarismos relacionados con fenofibrato en un 0,8% y se dieron en el 0,5% del grupo placebo. No se constataron casos de rabdomiólisis en los que recibieron tratamiento combinado con fenofibrato más una estatina, y en conjunto apareció rabdomiólisis en 3 receptores de fenofibrato (0,06%) y 1 de placebo (0,02%), que curaron totalmente. Un número significativamente mayor de receptores de fenofibrato que de placebo presentó embolia pulmonar (el 1,1 frente al 0,7%; $p = 0,022$) o pancreatitis (el 0,8 frente al 0,5%; $p = 0,031$), pero la incidencia de estos acontecimientos fue muy baja.

Otros acontecimientos adversos con importancia clínica que aparecieron en menos del 2% de los pacientes consistieron en trombosis venosa profunda (el 1,4% de los receptores de fenofibrato frente al 0,0% de los de placebo), miositis (el 0,04 frente al 0,02%) y nefropatía con necesidad de diálisis (el 0,3 frente al 0,4%). Menos del 1% de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento presentó concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) de 3-5 veces o más de 5 veces el límite superior de la normalidad, o concentraciones de creatinfosfocinasa (CPK) de 5-10 veces o más de 10 veces el límite superior de la normalidad. Al final del estudio, la mediana de las concentraciones de creatinina fue significativamente mayor en los

receptores de fenofibrato que en los de placebo (91 frente a 80 mmol/l; $p < 0,01$). El aumento de las concentraciones de creatinina observado se estimó de escasa importancia clínica y se normalizó tras suspender el tratamiento. En general, fenofibrato fue bien tolerado cuando se administró en combinación con ezetimiba en los pacientes con dislipidemia mixta³ (efectos adversos relacionados con el tratamiento en el 11,4% de los que recibieron fenofibrato 160 mg/día más ezetimiba 10 mg/día, en comparación con el 14,3% de los tratados con fenofibrato en monoterapia, el 6,4% con ezetimiba en monoterapia y el 7,8% con placebo). Tampoco se notificaron miopatías, rabdomiólisis o pancreatitis. En otro ensayo, el perfil de acontecimientos adversos en los pacientes con dislipemia primaria que recibieron tratamiento combinado con fenofibrato más fluvastatina fue semejante al de los tratados con fenofibrato en monoterapia⁴. Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron digestivos (el 26% de los receptores de fenofibrato 200 mg/día frente al 6% de los de fenofibrato 200 mg/día más fluvastatina 20 mg/día y el 24% de los de fenofibrato 200 mg/día más fluvastatina 40 mg/día), osteomusculares, como mialgias (el 24 frente al 17 y al 15%) y respiratorios (el 15 frente al 11 y al 24%). No se observaron diferencias intergrupales significativas en

Tabla 2 Efectos secundarios originados por fibratos

- *Relativamente frecuentes*: náuseas; flatulencia; dispepsia (20%); dolor abdominal y diarrea (7-10%); mialgias leves; prurito; eosinofilia; elevación de las transaminasas en cifras menores de 3 veces el límite máximo
- *Frecuencia media*: fotosensibilidad; aumento de transaminasas hepáticas y de creatinina
- *Muy poco frecuentes*: miositis; más frecuente en insuficiencia renal -disminuir dosis- o en asociación con otros hipolipemiantes -asociar solo fenofibrato con estatinas-; colestasis; colelitiasis; colecistitis; disminución de libido; apendicitis; alteración del control de la glucemia en diabéticos; neuritis periférica; pancreatitis; tromboembolia; neumopatía intersticial

Elaboración propia a partir del texto y las citas bibliográficas.

cuanto a las variaciones con respecto al valor basal de las concentraciones de creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, CPK o mioglobina⁵. En pacientes con síndrome metabólico⁶, el tratamiento combinado con fenofibrato más simvastatina, fluvastatina, atorvastatina o rosuvastatina no se asoció a variaciones con importancia clínica de las concentraciones de CPK. Se notificaron mialgias en el 1,8-3,3% de los tratados con fenofibrato más rosuvastatina y en ninguno de los que recibieron fenofibrato más atorvastatina (n = 40)⁷.

Fenofibrato conlleva un riesgo de rabdomiólisis inferior que gemfibrozilo, con arreglo a los resultados de un análisis

retrospectivo de los datos de acontecimientos adversos de 2 bases de datos de la Food and Drug Administración (FDA) de Estados Unidos (enero de 1999 a diciembre de 2002)⁸. La tasa de acontecimientos adversos musculares (excluida la rabdomiólisis franca) fue de 15,7 por millón de prescripciones de gemfibrozilo en comparación con 8,8 por millón de prescripciones de fenofibrato, lo que depara una razón de posibilidades (RR) de 1,78 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,43-2,22). La tasa de rabdomiólisis también fue significativamente mayor con gemfibrozilo que con fenofibrato (59,6 frente a 5,5 por millón de prescripciones; RR: 10,84; IC del 95%, 8,44, 13,95). Se constataron 68 casos de rabdomiólisis en los receptores de fenofibrato y 1.304 en los de gemfibrozilo (en total se cumplieron 3.161 impresos de acontecimientos adversos, en los que se incluyó fenofibrato o gemfibrozilo como fármaco sospechoso). En los receptores de fenofibrato, el 24% de los pacientes que experimentaron rabdomiólisis estaba recibiendo cerivastatina de forma concomitante (que ya no se comercializa), el 12% otra estatina, y el 64% no recibía estatinas. Los porcentajes correspondientes en los receptores de gemfibrozilo fueron del 89, 10 y 1%. De manera similar, el uso de fenofibrato más una estatina se acompañó de menos notificaciones de rabdomiólisis que el de gemfibrozilo más una estatina, según los resultados de otro análisis retrospectivo de una de las bases de datos de acontecimientos adversos de la FDA (de enero de 1998 a marzo de 2002)⁹. Se notificaron 4,5 casos de rabdomiólisis por millón de prescripciones de fenofibrato más una estatina en comparación con 87 casos por millón de prescripciones de gemfibrozilo más una estatina. En particular, de las 606 notificaciones totales de rabdomiólisis, 14 (2%) se relacionaron con fe-

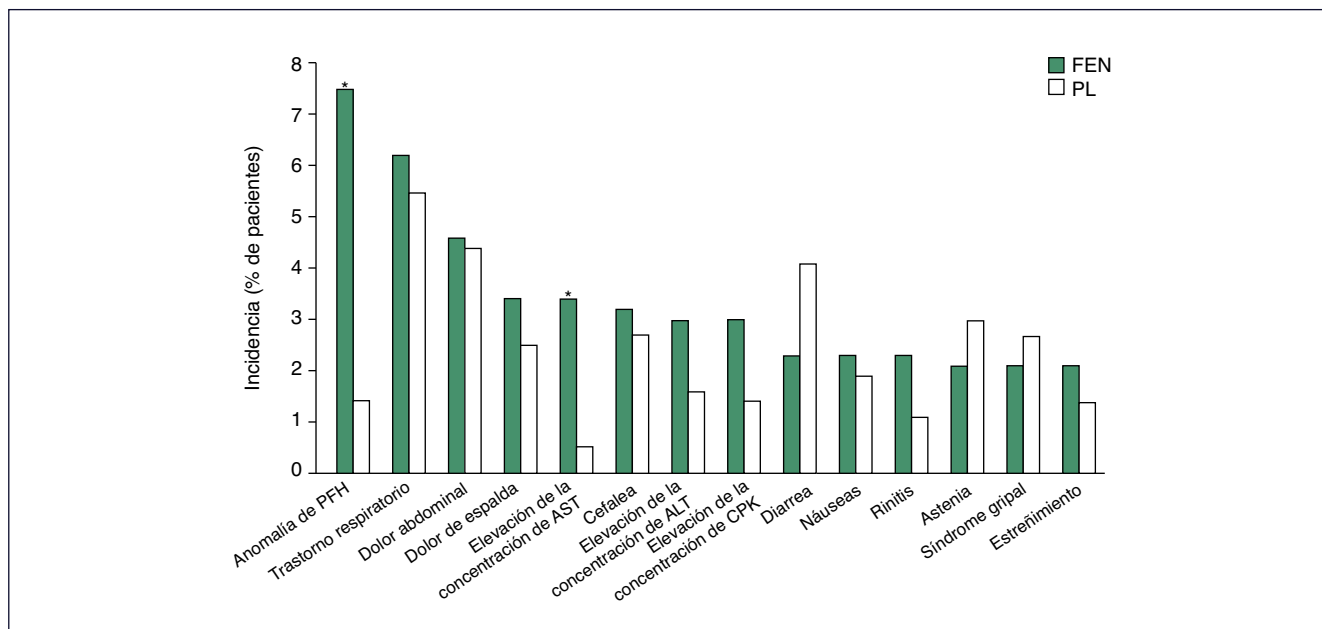


Figura 1 Tolerabilidad del fenofibrato (FEN) en los pacientes con dislipemia. Resultados de un análisis conjunto de los datos de ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (PL). Los pacientes recibieron FEN (n = 439) o PL (n = 365): la dosis de FEN fue equivalente a 200 mg de la formulación en cápsulas. Se muestran los acontecimientos adversos que aparecieron con una incidencia mayor del 2%, con independencia de la causalidad. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CPK: creatinfosfocinasa; PFH: pruebas de función hepática. *Significativamente diferente frente a PL (valor de p no comunicado). Tomada de Keating y Croom. Drugs. 2007;67:121-53, a partir de Abbott Laboratories. Tricor® 48 mg and 145 mg (fenofibrate tablets): prescribing information [consultado 3-4-2016]. Disponible en: <http://tricortablets.com/>

no fibrato más cerivastatina y 533 (88%) con gemfibrozilo más cerivastatina.

Recomendación

La frecuencia y descripción de efectos adversos se basa en evidencias obtenidas de metaanálisis o de ensayos clínicos aleatorios y controlados. El fenofibrato es bien tolerado, tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos, y presenta un riesgo bajo de rabdomiólisis (en comparación con gemfibrozilo) cuando se combina con estatinas.

Bibliografía

1. Abbott Laboratories. Tricor® 48 mg and 145 mg (fenofibrate tablets): prescribing information [consultado 3-4-2016]. Disponible en: <http://tricortablets.com/>
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
3. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al; 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.
4. Farnier M, Dejager S; The French Fluvastatin Study Group. Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2000;85:53-7.
5. 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.
6. Vega GL, Ma PT, Cater NB, Filipchuk N, Meguro S, Garcia-Garcia AB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91:956-60.
7. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Dimitriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*. 2002;25:1198-202.
8. Alsheikh-Ali AA, Kuviri JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol*. 2004;94:935-8.
9. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.

¿Cuáles son las contraindicaciones de un fibrato?¹⁻⁹

Las contraindicaciones absolutas de un fibrato son: hipersensibilidad a los fibratos o a alguno de los excipientes, insuficiencia renal grave, litiasis biliar, antecedentes de pancreatitis aguda o crónica excepto la debida a hipertrigliceridemia grave, hepatopatía crónica activa, cirrosis biliar primaria, embarazo, lactancia, niños y adolescentes menores de 18 años, reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fenofibrato o ketoprofeno, antecedentes de miopatía o rabdomiólisis por fibratos o estatinas o aumento de creatinina más de 5 veces la normalidad.

Las contraindicaciones relativas son: insuficiencia renal leve (realizar ajuste de dosis), antecedentes personales o

familiares de enfermedad muscular, alcoholismo, antecedentes de embolia pulmonar, hipotiroidismo, personas mayores de 70 años. Si el filtrado glomerular > 60 ml/min se puede utilizar en tratamiento combinado con pravastatina.

En personas mayores hay un estudio donde la utilización de fibratos se asoció con aumento en las derivaciones a nefrología e ingresos hospitalarios por elevación en los valores de creatinina. Con el bezafibrato de eliminación renal, para disminuir el riesgo de miositis se debe disminuir la dosis y aumentar los intervalos. En el estudio FIELD, el aumento de los valores de creatinina fue reversible al suspender el fibrato.

Si se utiliza un fibrato en asociación con una estatina, el fenofibrato es el más adecuado. Está contraindicado emplear gemfibrozilo.

Con respecto al riesgo de pancreatitis, en un metaanálisis de 7 ensayos clínicos controlados en pacientes con triglicéridos normales o discretamente elevados se encontró un aumento de casos de pancreatitis, probablemente por el aumento de cálculos biliares.

Recomendación

Los efectos secundarios descritos con el empleo de fibratos han de considerarse siempre, así como las principales contraindicaciones, ya sean absolutas o relativas.

Bibliografía

1. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD009580.
2. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:804-11.
3. Zhao YY, Weir MA, Manno M, Cordy P, Gomes T, Hackam DG, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2012;156:560-9.
4. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-90.
5. Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:522-31.
6. Attridge RL, Linn WD, Ryan L, Koeller J, Frei CR. Evaluation of the incidence and risk factors for development of fenofibrate-associated nephrotoxicity. *J Clin Lipidol*. 2012;6:19-26.
7. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35:1008-14.
8. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:227-47.
9. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2001;322:11-5.

¿Cuáles son las interacciones más frecuentes de los fibratos con otros fármacos?¹⁻⁵

Las interacciones más frecuentes están mediadas por la inhibición competitiva de CYP3A4. Al asociar fibrato con una estatina, la pravastatina y la fluvastatina tienen menos me-

tabolización por la vía CYP3A4 y, por tanto, su asociación es más segura.

Gemfibrozilo disminuye la excreción renal de estatinas lipofílicas, afecta la glucoronidación de ciertos medicamentos y compite con las estatinas en el metabolismo hepático. Por ello, no debe asociarse con una estatina por aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Si se toma gemfibrozilo con antidiabéticos (repaglinida, pioglitazona, glimepirida, sitagliptina) se deben monitorizar los valores de glucemia y ajustar las dosis de antidiabético. Gemfibrozilo parece que disminuye el efecto de la insulina.

No se debe utilizar gemfibrozilo y tratamiento antirretroviral (virus de la inmunodeficiencia humana).

Los fibratos interfieren con el metabolismo de la warfarina (por competición en la unión a proteínas), con aumento del cociente internacional normalizado y, por tanto, hay que monitorizar para realizar ajuste de dosis.

Los fibratos y resinas secuestradoras de ácidos biliares interfieren en la absorción, por lo que se recomienda tomarlos 1 h antes o 4-6 h después.

En pacientes en tratamiento con ciclosporina, el fenofibrato disminuye el efecto y aumenta los valores de creatinina.

Recomendación

Las interacciones farmacológicas de los fibratos se deben, principalmente, a la inhibición competitiva en rutas enzimáticas comunes, y son más frecuentes con gemfibrozilo. Por tal motivo, ante la necesidad de emplear un fibrato asociado a una estatina es preciso emplear fenofibrato.

Bibliografía

- Ballantyne CM, Davidson MH. Possible differences between fibrates in pharmacokinetic interactions with statins. *Arch Intern Med.* 2003;163:2394-5.
- Schelleman H, Han X, Brensinger CM, Quinney SK, Bilker WB, Flockhart DA, et al. Pharmacoepidemiologic and in vitro evaluation of potential drug-drug interactions of sulfonylureas with fibrates and statins. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:639-48.
- Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapié J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. *Farm Hosp.* 2013;37:539-57.
- Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs.* 2002;62:1909-44.
- Choi HD, Shin WG, Lee JY, Kang BC. Safety and efficacy of fibrate-statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2015;65-66:23-30.

¿Cómo mejorar la adherencia y el cumplimiento terapéutico?²¹⁻⁸

La Organización Mundial de la Salud define la adherencia terapéutica como la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas. En el cumplimiento o adherencia terapéutica influyen factores en relación con el paciente, con el profesional, con el sistema sanitario y con los fármacos prescritos. Las causas más frecuentes de falta de adheren-

cia son el olvido de la toma, la aparición de efectos adversos, el desconocimiento de la importancia de tomar esa medicación, el miedo a reacciones adversas, etc.

Como medidas generales debemos individualizar el tratamiento consiguiendo un vínculo fuerte y fortaleciendo la relación médico-paciente. Es importante no culpabilizar y la participación de todos los profesionales sanitarios.

De forma más específica, las estrategias pueden consistir en:

- Realizar una prescripción sencilla y fácil de entender y cumplir por el paciente. Explicar los posibles efectos secundarios.
- Información individualizada, en grupos y con apoyo familiar.
- Intervenciones conductuales: técnica de autocontrol, responsabilización y refuerzo conductual.
- Reforzar periódicamente la importancia del cumplimiento y valorar los problemas que han aparecido.
- Llamadas telefónicas.
- Incentivar al paciente.
- Valorar los costes directos e indirectos.
- Si es posible, utilizar tecnologías de la información y la comunicación que faciliten el recordatorio de las tomas.
- Si es posible, utilizar dosis única diaria o utilizar combinaciones de fármacos que disminuyan el número de comprimidos y el número de tomas.

En la población española está validado el test de Morinsky Green, que indica el grado de cumplimiento. Es sencillo de realizar y consta de 4 preguntas que el paciente debe contestar (tabla 3).

Tabla 3 Test de Morinsky Green (traducido)

- ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?
- ¿Toma la medicación a la hora indicada?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?
- Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?

Elaboración propia a partir del texto y las citas bibliográficas.

Recomendación

Evaluar y, en su caso, garantizar la adherencia terapéutica requiere medidas individuales y estrategias generales.

Bibliografía

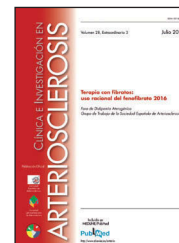
- Casula M, Tragni E, Catapano AL. Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:805-14.
- Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, Gandhi SK, Cziraky MJ. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:961-8.
- Balu S, Simko RJ, Quimbo RM, Cziraky MJ. Impact of fixed-dose and multi-pill combination dyslipidemia therapies on medication adherence and the economic burden of sub-optimal adherence. *Curr Med Res Opin.* 2009;11:2765-75.

4. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1157-68.
5. Castellano JM, Bueno H, Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol.* 2015;201 Suppl 1:S8-14.
6. De Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4): CD009868.
7. Perestelo Pérez L, Rivero Santana A, González Lorenzo M, Pérez Ramos J, Serrano Aguilar P. Efectividad de la comunicación del riesgo cardiovascular. Santa Cruz de Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2009.
8. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Parte IV. Efectos extralipídicos del fenofibrato

Part IV. Non-lipid effects of fenofibrate therapy

Los resultados de los estudios clínicos de intervención con fibratos han sugerido que los efectos cardioprotectores de dicho tratamiento no pueden explicarse exclusivamente por los cambios en el perfil lipídico, apuntando que las modificaciones de otros factores pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la prevención cardiovascular. En este sentido, cabe recordar que la activación de los receptores nucleares PPAR α (receptores activados por factores de proliferación peroxisomal α) por el fenofibrato regula la expresión de genes clave implicados en todas las etapas de la aterogénesis, incluyendo la inflamación vascular, la inestabilidad de la placa y la trombosis, y ejerce acciones antiaterogénicas directas en la pared vascular.

¿Modifican los fibratos el tamaño de las partículas lipoproteicas?^{1,2}

Diferentes estudios han confirmado que el tratamiento combinado de estatinas y fibratos es más eficaz en el control de la dislipemia aterogénica en pacientes con dislipemia mixta que cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia. En este sentido, los fibratos modifican el patrón de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de partículas pequeñas y densas a partículas grandes y boyantes. Este efecto es más pronunciado con el fenofibrato, que implica una reducción de hasta el 50% en el número de partículas LDL pequeñas y densas.

Es conocido que las partículas LDL pequeñas y densas tienen un elevado potencial aterogénico, fruto de una menor afinidad de unión al receptor LDL y, por lo tanto, de un mayor tiempo de residencia en el torrente sanguíneo. Además, las partículas LDL pequeñas y densas exhiben una alta afinidad por la unión a los proteoglicanos, dando lugar a su retención preferencial en los sitios de la pared arterial de alta permeabilidad endotelial, como en las bifurcaciones del árbol arterial. Ello facilita modificaciones biológicas, que conllevan su catabolismo por vías aterogénicas, como los

macrófagos. Las partículas LDL pequeñas y densas también exhiben resistencia disminuida al estrés oxidativo y una vez oxidadas son ávidamente captadas, internalizadas y degradadas por los macrófagos, lo que conduce a su transformación en células espumosas. Se ha demostrado que las partículas LDL pequeñas y densas son un predictor independiente del grado de progresión de la enfermedad coronaria.

Por otra parte, en situación de hipertrigliceridemia, se forman preferentemente partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) pequeñas, pobres en lípidos, con propiedades antiaterogénicas atenuadas. Los fibratos cambian este perfil de HDL hacia partículas grandes, enriquecidas en ésteres de colesterol, que son más eficaces en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos. El mecanismo subyacente es la reducción del número de partículas aceptoras (VLDL —lipoproteínas de muy baja densidad—, IDL —lipoproteínas de densidad intermedia—, LDL) para la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL, lo que resulta en un incremento de la retención de ésteres de colesterol en las HDL, cuyo tamaño de partícula aumenta.

Bibliografía

1. 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.
2. Tziomalos K, Athyros VG. Fenofibrate: a novel formulation (Triglide) in the treatment of lipid disorders: a review. *Int J Nanomedicine.* 2006;1:129-47.

¿Mejoran los fibratos la función endotelial?¹⁻³

En los pacientes con aterosclerosis, la reducción del colesterol con estatinas mejora la disfunción endotelial. Así, el tratamiento con estatinas reduce la degradación del óxido

nítrico (NO) por las lipoproteínas oxidadas y puede contribuir a sus beneficios clínicos. Con respecto a los fibratos, varios estudios han examinado sus efectos en la función vasomotora.

En los pacientes con hipertrigliceridemia, el fenofibrato mejora significativamente la dilatación mediada por flujo, así como el porcentaje de respuesta vasodilatadora a la hipermia mediada por el flujo en estos pacientes.

Un mecanismo plausible que subyace a la mejora de la disfunción endotelial por los fibratos es el cambio en el perfil lipoproteico. De acuerdo con esta hipótesis, se ha observado una correlación significativa entre la mejora en la dilatación mediada por flujo y los cambios en el colesterol total, el cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) y el colesterol no HDL (colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad). Por otra parte, el fenofibrato aumenta la expresión de la NO sintasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales cultivadas y aumenta la bioactividad del NO para mejorar el estrés oxidativo. Curiosamente, los ligandos de los PPAR α también disminuyen la expresión y la actividad de la NOS inducible, proporcionando otro mecanismo para sus efectos antiinflamatorios. La supresión de las vías de señalización inflamatorias por la activación PPAR α es un mecanismo adicional por el que el fenofibrato puede mejorar la actividad eNOS. En definitiva, existen pruebas de que el fenofibrato puede mejorar la biodisponibilidad del NO y la función endotelial, tanto en la fase de ayuno como posprandial, e independientemente de los cambios en los lípidos plasmáticos.

Bibliografía

1. 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.
2. Sun B, Xie Y, Jiang J, Wang Y, Xu X, Zhao C, et al. Pleiotropic effects of fenofibrate therapy on rats with hypertriglyceremia. *Lipids Health Dis.* 2015;14:27.
3. 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.

¿Tienen los fibratos efectos antiinflamatorios?¹⁻³

La expresión de numerosas moléculas de adhesión está regulada por el factor de transcripción nuclear NF- κ B. Además, NF- κ B también estimula la transcripción de genes que codifican factores quimioatrayentes incluyendo el péptido quimiotáctico de los monocitos y el factor estimulante de macrófagos. Es importante destacar que los valores elevados de ácidos grasos libres asociados con la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, causan disfunción endotelial mediante la activación de las vías inflamatorias inmunes innatas de NF- κ B. La activación de NF- κ B también aumenta la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2 e IL-6), que activan las células inflamatorias y potencian su adhesión a la pared vascular. La activación de NF- κ B es inhibida por los agonistas PPAR α por mecanismos que incluyen la síntesis de I κ B and inhibien-

do, de este modo, la traslocación del componente activo de NF- κ B en el núcleo.

Los fibratos ejercen una acción antiinflamatoria mediante la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias, incluyendo IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, INF- γ y TNF α . Ello es el resultado de la represión de la actividad transcripcional del factor nuclear NF- κ B. La terapia con fenofibrato reduce significativamente la proteína C reactiva, incluso más que la atorvastatina.

También reduce el ligando CD40, que desempeña un papel clave en la cascada de funciones inflamatorias y proaterotrombóticas. El fenofibrato también puede reducir la expresión de la proteína quimiotáctica-1 de monocitos, que controla la quimiotaxis de las células mononucleares en la pared vascular, así como de VCAM-1 e ICAM-1. Estas acciones antiinflamatorias del fenofibrato se han descrito a los 3 días de inicio del tratamiento y son independientes de los cambios en el perfil lipídico. El fenofibrato también reduce la sustancia amiloide A sérica. El fenofibrato también puede exhibir actividad antioxidante, disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno y reducir la concentración de productos de peroxidación lipídica.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Sun B, Xie Y, Jiang J, Wang Y, Xu X, Zhao C, et al. Pleiotropic effects of fenofibrate therapy on rats with hypertriglyceremia. *Lipids Health Dis.* 2015;14:27.

¿Disminuyen los fibratos la trombogénesis?^{1,2}

En los pacientes con dislipemia se observa un estado procoagulante, con valores elevados de fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

Muchos estudios prospectivos han demostrado que el fibrinógeno es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. El fenofibrato reduce los valores plasmáticos de fibrinógeno hasta en un 20%, independientemente de los cambios lipídicos, en contraste con el gemfibrocilo, que puede inducir elevaciones. Esta disminución en la fibrinogenemia se asocia con una disminución en la viscosidad plasmática y una mejora en la agregación de los glóbulos rojos y la microcirculación. Diferentes hipótesis pueden explicar el efecto del fenofibrato sobre el fibrinógeno, incluyendo la supresión directa de la expresión génica de fibrinógeno, la inhibición de IL-6, que promueve la síntesis de fibrinógeno en el hígado, o una acción directa sobre el gel de fibrina y la estructura de trombos.

El fenofibrato también reduce de forma significativa las concentraciones plasmáticas de los complejos trombina-antitrombina y PAI-1, y suprime la regulación al alza de la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos estimulados.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.

Fenofibrato en la prevención y control del hígado graso no alcohólico: ¿ciencia o ficción?^{1,2}

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un problema de salud frecuente, con una alta mortalidad por sus complicaciones hepáticas y vasculares específicas. Se asocia a obesidad, dieta con alto contenido de grasa, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico. La alteración del *turnover* hepático de ácidos grasos junto a la resistencia a la insulina son factores clave en la patogenia HGNA. Los PPAR α participan en las vías metabólicas de la glucosa y los lípidos.

El nuevo concepto es que la activación de la subunidad PPAR α puede proteger de la esteatosis hepática. El fenofibrato, mediante la activación de PPAR α , mejora el perfil lipídico aterogénico asociado a la diabetes y el síndrome metabólico. Los estudios experimentales sugieren diversos efectos protectores del fármaco frente a la esteatosis hepática. Así, la activación de PPAR α por fenofibrato puede aumentar la expresión de genes que promueven la beta-oxidación hepática de los ácidos grasos. Por otra parte, el fenofibrato reduce la resistencia hepática a la insulina e inhibe la expresión de mediadores inflamatorios implicados en la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica. Estos incluyen el TNF α , VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1. En consecuencia, el fenofibrato puede limitar la infiltración hepática de macrófagos. Otros efectos protectores hepáticos incluyen la disminución del estrés oxidativo y la mejoría de la función de la microvasculatura hepática. Los 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. Algunos estudios han demostrado que estos beneficios también son relevantes en el ámbito clínico. Sin embargo, estos tienen ciertas limitaciones como ser estudios no controlados, de pequeño tamaño muestral, que el fenofibrato fue utilizado como parte de una estrategia multifactorial y la ausencia de datos histológicos.

Bibliografía

1. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology.* 2015;62:635-43.
2. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2013;5:470-8.

¿Mediante qué mecanismos el fenofibrato tiene efectos beneficiosos en la retinopatía diabética?^{1,2}

Los resultados de los estudios FIELD y ACCORD-Eye muestran una reducción relativa de la progresión de la retinopatía diabética del 30-40% durante 4-5 años. Ambos

estudios muestran que los pacientes con retinopatía diabética preexistente tienen el mayor beneficio. Por lo tanto, existe una fuerte base para considerar el uso del fenofibrato para retrasar la progresión de la retinopatía diabética en los pacientes con retinopatía en estadios iniciales. Además, estos estudios clínicos sugieren que el fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía diabética y la neuropatía diabética.

Se ha descrito que el fenofibrato impide la apoptosis de las células endoteliales retinianas humanas. Además, en cultivos de células de epitelio pigmentario de la retina humana, que constituyen la barrera hematorretiniana externa, el ácido fenofíbrico, metabolito activo del fenofibrato, impide la desorganización de las proteínas de unión y la hiperpermeabilidad causadas por el medio diabético.

Por otra parte, en las células de epitelio pigmentario de la retina humana cultivadas en condiciones que imitan el entorno diabético, el ácido fenofíbrico regula a la baja la sobreexpresión de componentes de la membrana basal (fibronectina y colágeno IV), evitando, por lo tanto, el aumento de la permeabilidad asociada con la acumulación de estas proteínas de la membrana basal.

Además, el ácido fenofíbrico ejerce un efecto protector dual en la barrera hematorretiniana externa. Este efecto se debe a la regulación a la baja de la señalización mediada por el estrés, así como la inducción de la autofagia y vías de supervivencia.

Chen et al demostraron que la administración oral de fenofibrato redujo significativamente la pérdida vascular de la retina y la leucostasis en modelos murinos diabéticos tipo 1 (inducida por estreptozocina en ratas diabéticas y en ratones Akita), junto con la neovascularización de la retina en el modelo murino de retinopatía inducida por oxígeno. Más recientemente, también se ha objetivado un efecto protector del fenofibrato en los pericitos retinianos.

La retinopatía diabética se ha considerado clásicamente una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que sugieren que la neurodegeneración de la retina es un proceso inicial en la patogenia de la retinopatía diabética. En este sentido, Simó et al han demostrado que el ácido fenofíbrico previene la neurodegeneración retiniana inducida por la diabetes en el modelo de ratón db/db, un modelo espontáneo de diabetes tipo 2. Cabe señalar que este modelo murino reproduce las características del proceso neurodegenerativo que se produce en el ojo diabético humano.

Hasta ahora, la aprobación del fenofibrato como nueva indicación de las complicaciones diabéticas microvasculares solo ha sido concedida en Australia para frenar la progresión de la retinopatía diabética existente en las personas con diabetes tipo 2.

Bibliografía

1. 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.
2. Simó R, Simó-Servat O, Hernández C. Is fenofibrate a reasonable treatment for diabetic microvascular disease? *Curr Diab Rep.* 2015;15:24.

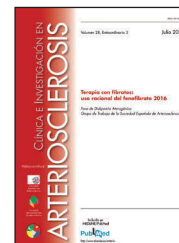
Recomendaciones globales

- La terapia combinada de estatinas-fibrato tiene efectos beneficiosos en el perfil lipoproteico global.
- Los fibratos, además de reducir significativamente los triglicéridos e incrementar los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), aportan cambios cualitativos en el tamaño de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de HDL.
- El fenofibrato mejora la disfunción endotelial facilitando la biodisponibilidad del óxido nítrico, independientemente de los cambios en el perfil lipídico.
- El fenofibrato tiene efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias, fruto de la represión de la actividad transcripcional del factor nuclear NF- κ B.
- El fenofibrato disminuye la trombogénesis y mejora la estabilidad de la placa gracias a la disminución del fibrinógeno, PAI-1 (inhibidor del activador del fibrinógeno-1), y suprime la regulación al alza de la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos estimulados.
- Los estudios experimentales han confirmado que el fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en grasas, la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad.
- El fenofibrato desempeña un papel protector de la retinopatía diabética a través de sus acciones antiinflamatorias, la disminución del estrés oxidativo, la disminución de la pérdida de pericitos, la neuroprotección retiniana, evita el aumento de la permeabilidad, los efectos antiapoptóticos y antiangiogénicos.



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Resumen de recomendaciones

Summary of recommendations

En el control de los factores de riesgo lipídicos, y con independencia de un correcto manejo del cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) acorde con el nivel de riesgo individual, se debe considerar la detección y tratamiento de la dislipemia aterogénica y de los valores anormales de triglicéridos o de cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), para abordar una protección cardiovascular global. Y esto es importante tanto en prevención primaria como secundaria. En tal sentido, las recomendaciones recogen los datos de eficacia y seguridad de la combinación de estatina con otros agentes hipolipemiantes, los fibratos, combinación que frecuentemente es necesaria para el control global de la dislipemia, sobre todo en los enfermos con alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico o la obesidad visceral. También se hace referencia al 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 hipolipemiente.

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

1. Es preciso considerar la dislipemia aterogénica 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 dislipemia aterogénica sobre la base de las evidencias científicas disponibles, que son expresivas, 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 a este.

En las tablas 1 a 4 se incluyen las recomendaciones derivadas de un exhaustivo análisis de los distintos aspectos considerados en las partes estudiadas.

Se ha buscado el nivel de evidencia disponible de acuerdo con la naturaleza (clase) de las evidencias:

- Clase A: evidencias claras; ensayos clínicos irrefutables; metaanálisis; revisiones sistemáticas; estudios homogéneos en sus resultados.
- Clase B: hay evidencias que apoyan; estudios de cohortes; ensayos clínicos con ciertos sesgos o deficiencias; los estudios cumplen las normas para análisis comparativos.
- Clase C: evidencias menores; estudios controlados y no controlados, con problemas metodológicos; estudios observacionales; series de casos; problemas con el comparador.
- Clase D: consensos.
- Clase E: expertos; experiencias clínicas individuales.

En consecuencia se ha extraído el tipo o nivel de recomendación, según la calidad de las evidencias, de acuerdo con la siguiente clasificación:

- Tipo I: está indicado de forma inequívoca; principalmente evidencias de clase A.
- Tipo IIA: está recomendado; principalmente evidencias de clase B.
- Tipo IIB: es probable el beneficio; principalmente evidencias de clases C y D.
- Tipo III: no hay evidencias suficientes, aunque sí fundamentos; principalmente evidencias clase E.
- Tipo IV: no se recomienda; ni evidencias ni demostración.

Las tablas 1 a 4 reflejan las conclusiones y, por tanto, plantean la situación actual de la terapia con fibratos, y las recomendaciones para un uso racional del fenofibrato.

Tabla 1 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%, y estos efectos son 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 RCV	A	I
• Son fármacos de primera elección en pacientes con riesgo de pancreatitis por hipertrigliceridemia grave	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 el paciente 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	IB
• Como fármacos de primera línea en pacientes intolerantes a las estatinas y que tengan alto/muy alto RCV	B	IIA
• Como fármacos de segunda línea en pacientes con estatinas y cLDL en objetivo, en los que persistan TG > 200 mg/dl o DA residual	B	IIA
• Como fármacos de tercera línea en pacientes tratados con estatinas y ezetimiba y cLDL en objetivo, en los que persistan TG > 200 mg/dl o DA residual	B	IIA

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: dislipemia aterogénica; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Tabla 2 Combinación de estatina más fenofibrato

Recomendación en el paciente con DA	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
• En el paciente de muy alto riesgo, el objetivo lipídico primario es LDL < 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 colesterol no HDL (30 mg más que cLDL)	B	IIA
• Apo B < 80 o apo B < 100 como objetivo terapéutico en pacientes con RCV muy alto o alto, respectivamente	B	IIA
• En pacientes con DM2, el objetivo primario es LDL < 100 y colesterol 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 DA	C	I
• Añadir un fibrato a los pacientes de alto riesgo que toman la dosis mayor tolerada de estatina, incluso con cLDL controlado, siempre que tengan valores 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 de reducción 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 los objetivos, el cumplimiento y la adherencia, reduciendo la inercia clínica	A	I

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: dislipemia aterogénica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Tabla 3 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, hepáticas, FG y creatinina, así como hemograma y en ocasiones TSH	D	IIB
• Control a los 2 meses para valorar la eficacia del tratamiento (evitar inercia clínica)	D	IIB
• Realizar controles periódicos cada 3 meses (riesgo muy alto), 6 meses (riesgo alto), 12 meses (riesgo moderado) o 2 años (riesgo bajo)	D	IIB
• El riesgo de rabdomiólisis con fenofibrato es muy bajo y es bien tolerado, tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos	A	I
• 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
• Contraindicaciones relativas que requieren ajuste de fenofibrato: insuficiencia renal leve, antecedentes de enfermedad muscular, alcoholismo, hipotiroidismo y edad mayor de 70 años	A	I
• Evitar las interacciones con fármacos que se metabolizan vía CYP3A4 (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

FG: filtrado glomerular; TSH: hormona tiroestimulante.

Tabla 4 Efectos extralipídicos del fenofibrato

Valor añadido del empleo de fibratos en prevención CV: efectos extralipídicos	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
• Los fibratos, además de reducir significativamente los TG e incrementar los valores de cHDL, aportan cambios cualitativos en el tamaño de las partículas LDL y cHDL	B	Considerar en su uso
• El fenofibrato mejora la disfunción endotelial facilitando los cambios del 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 y 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 unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovasculares; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Bibliografía recomendada

- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: a report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis*. 2015 Suppl 19:1-12.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. En prensa.

- 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.
- Lee M, Saver 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.
- Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F. Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG); 2013.
- Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre el tratamiento farmacológico de la dislipemia aterogénica con terapia combinada estatina-fibrato. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28:87-93.
- Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database System Rev*. 2015;(10):CD009580.