



## Fibratos: efectos farmacológicos

Ana Jover Fernández<sup>a</sup> y Antonio Hernández Mijares<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España*

<sup>b</sup>*Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España*

### PALABRAS CLAVE

Fenofibrato;  
Farmacocinética;  
Eficacia;  
Seguridad

### Resumen

Los fibratos han mostrado su eficacia para modificar los diferentes parámetros de la dislipemia aterogénica. El más conocido es el fenofibrato, del que sus indicaciones son el tratamiento de la hipertrigliceridemia con o sin colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo, el tratamiento de la dislipemia aterogénica cuando la estatina no se tolera o está contraindicada, también en asociación a éstas en pacientes de riesgo cardiovascular elevado cuando la cifra de cHDL y triglicéridos (TG) no se controla adecuadamente. Sus efectos hipolipemiantes están mediados por la activación del factor nuclear de transcripción PPAR $\alpha$ , lo que condiciona un aumento de la lipólisis y el aclaramiento plasmático de las partículas aterogénicas ricas en TG. El fenofibrato favorece la betaoxidación de ácidos grasos e inhibe su síntesis, disminuyendo así el sustrato para la síntesis de TG. La concentración plasmática máxima se alcanza entre las 2 y las 4 h tras la administración oral de fenofibrato en nanopartículas. La estabilidad plasmática se consigue a los pocos días y se mantiene a lo largo del tratamiento. Sus efectos farmacológicos se aprecian a partir de las 2 primeras semanas de tratamiento. La vida media es de 21,7 h, eliminándose principalmente por orina. Su eficacia terapéutica se comprueba con descensos de colesterol entre el 20 y el 25%, de los TG entre un 40 y un 55%, e incrementos de cHDL entre un 10 y un 50%, dependiendo del fenotipo lipídico. Por lo general es bien tolerado y las reacciones adversas más frecuentes (< 10%) son síntomas gastrointestinales y aumento de transaminasas.

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

### KEYWORDS

Fenofibrate;  
Pharmacokinetics;  
Efficacy;  
Safety

### Fibrates: pharmacological effects

#### Abstract

Fibrates have demonstrated efficacy in modifying the various parameters of atherogenic dyslipidemia. The best known fibrate is fenofibrate, which is indicated for the treatment of hypertriglyceridemia with or without low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and the treatment of atherogenic dyslipidemia in patients with statin intolerance or contraindications. Fenofibrate is also indicated in association with statins in patients with high cardiovascular risk when HDL-c and triglyceride (TG) concentrations are poorly

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hernandez\_antmij@gva.es (A. Hernández Mijares).

controlled. The lipid-lowering effects of fenofibrate are mediated by activation of the nuclear transcription factor PPAR $\alpha$ , which leads to an increase of lipolysis and plasma clearance of atherogenic TG-rich particles. Fenofibrate favors beta-oxidation of fatty acids and inhibits their synthesis, thus reducing the substrate for TG synthesis. The maximum plasma concentration is reached between 2 and 4 hours after oral fenofibrate administration in nanoparticles. Plasma stability is achieved a few days later and is maintained throughout treatment. The pharmacological effects of the drug become apparent after the first 2 weeks of treatment. The half-life is 21.7 hours, and the drug is eliminated mainly through the urine. Therapeutic effectiveness is demonstrated by decreases in cholesterol of between 20% and 25%, reductions in TG of between 40% and 55% and increases in HDL-c of between 10% and 50%, depending on the lipid phenotype. In general, fenofibrate is well tolerated and the most frequent adverse effects (<10%) are gastrointestinal symptoms and an increase in transaminase levels.

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

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte mundial. Los valores elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son el mayor predictor de enfermedad cardiovascular y constituyen el objetivo primario en el tratamiento de las dislipemias<sup>1,2</sup>. Otras alteraciones lipídicas, como el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el aumento de triglicéridos (TG), también conllevan un aumento de riesgo cardiovascular. La prevalencia de obesidad, síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa aumentando en los países desarrollados. Estas enfermedades suelen asociar un fenotipo de dislipemia que se caracteriza por la tríada de elevación de la cifra de TG, descenso del cHDL y cambio cualitativo de las partículas de cLDL, con aumento de partículas LDL pequeñas y densas; este fenotipo es conocido como dislipemia aterogénica.

En el tratamiento de las dislipemias, las estatinas continúan siendo la primera elección para bajar el cLDL. En pacientes con TG > 200 mg/dl, el colesterol no HDL (colesterol total [CT] menos cHDL, que engloba tanto el cLDL como las lipoproteínas ricas en TG) es un objetivo secundario del tratamiento<sup>1,2</sup>.

En este sentido, los fibratos han mostrado su eficacia para modificar los diferentes parámetros de la dislipemia aterogénica, y especialmente para bajar las cifras de TG.

Los fibratos son fármacos derivados del ácido clorofenoxiisobutírico. Fenofibrato, bezafibrato y gemfibrocilo son los más conocidos. El más usado es el fenofibrato, debido a su bajo perfil de efectos adversos en combinación con estatinas, ya a que no interacciona con las isoenzimas 1A1 y 1A3 de la uridínfosfato glucuronosiltransferasa. El fenofibrato es un derivado del ácido fibrato con larga experiencia de uso, cuyo efecto sobre los lípidos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas tipo alfa (PPAR $\alpha$ ).

Sus indicaciones actuales son el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave con o sin cHDL bajo, el tratamiento de la dislipemia aterogénica cuando la estatina no se tolera o

está contraindicada, o en asociación a ésta en pacientes de riesgo cardiovascular elevado cuando la cifra de cHDL y TG no se controla adecuadamente<sup>3-5</sup>.

Desde que el fenofibrato se introdujo en el mercado se han desarrollado diferentes formulaciones para mejorar su biodisponibilidad. Actualmente, el fenofibrato micronizado de 200 mg, comprimidos con cubierta dura de 160 mg y el fenofibrato en nanopartículas de 145 mg con cubierta dura son bioequivalentes, con la ventaja de que con el fenofibrato en nanopartículas no se ve alterada su absorción por la presencia o no de alimento y puede ser administrado con independencia de las comidas<sup>3-5</sup>.

## Propiedades farmacodinámicas

### Efectos sobre lípidos y apolipoproteínas

Tras la administración oral de fenofibrato, éste es hidrolizado rápidamente por las esterasas en la pared en su metabolito activo, el ácido fenofibrato, cuyos efectos hipolipemiantes están mediados por la activación del factor nuclear de transcripción PPAR $\alpha$  (receptor alfa activado de la proliferación de los peroxisomas)<sup>6,7</sup>. Los PPAR son factores nucleares de transcripción que intervienen en la regulación de centenares de genes. Hay 3 isoformas de esta familia de receptores: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$ . Cuando se activan por un ligando aumentan la transcripción de diferentes genes, aumentando la producción de ARN-mensajero y, por tanto, la síntesis proteica. Estos receptores tienen un papel importante en la regulación del metabolismo lipídico<sup>8</sup>.

El fenofibrato, mediante la activación del PPAR $\alpha$ , estimula la producción de lipoproteína lipasa (LPL) y apolipoproteína AV (apo AV), y reduce la producción hepática de la apolipoproteína CIII (inhibidora de la LPL). De esta manera, el fenofibrato aumenta la lipólisis y el aclaramiento plasmático de las partículas aterogénicas ricas en TG (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] y lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]).

Por otra parte, el fenofibrato promueve la betaoxidación de ácidos grasos e inhibe su síntesis de novo mediante la

reducción de la actividad de la ácido graso sintasa y la acetyl-CoA carboxilasa. De esta forma se reduce la disponibilidad de ácidos grasos libres para la síntesis de TG. Además, mediante el descenso de apo B y la modulación de la síntesis y catabolismo de las VLDL, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de las LDL, reduciendo los valores de partículas pequeñas y densas de las LDL, que suelen estar elevados en los fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, trastorno común en los pacientes con dislipemia aterogénica<sup>9</sup>. Asimismo, el fenofibrato ha demostrado reducir la actividad oxidativa sobre las LDL y sobre los ácidos grasos de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2).

La activación del PPAR $\alpha$  favorece, además, el aumento de la síntesis de las apo A-I y A-II, las principales apoproteínas de las partículas HDL, conllevando un incremento del cHDL plasmático<sup>10,11</sup>. El tratamiento con fenofibrato incrementa significativamente los valores de pre- $\beta$ 1-HDL en pacientes con SM<sup>12</sup>. Estas pre- $\beta$ 1-HDL son producidas por los hepatocitos y la mucosa intestinal y se consideran como el primer aceptor del colesterol celular y, por tanto, elementos clave en el transporte reverso del colesterol.

Se ha descrito que la activación del PPAR $\alpha$  puede mejorar la función de las partículas HDL, incluido tanto el transporte reverso de colesterol como su actividad antiinflamatoria.

En resumen, los efectos lipídicos del fenofibrato se expresan mediante su acción sobre el PPAR $\alpha$  e incluyen: a) aumento de apo A-I, apo A-II y HDL; b) descenso de apo C-III, apo B, Lp(a), VLDL, IDL y LDL, y c) cambio cualitativo de las LDL, con descenso de las partículas pequeñas y densas<sup>13,14</sup>.

## Otros efectos

Los PPAR $\alpha$  también modulan otros procesos implicados en la aterogénesis, como la respuesta inflamatoria y el equilibrio hemostático<sup>15</sup>. Se ha estudiado el efecto del fenofibrato en diferentes poblaciones de pacientes con tendencia a presentar un estado proinflamatorio y procoagulante, como son los pacientes dislipémicos, los pacientes con SM y los pacientes con DM2. En estos pacientes, el fenofibrato ha demostrado efectos beneficiosos sobre diferentes marcadores de inflamación. Se ha demostrado un descenso de los valores de fibrinógeno, inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y la proteína C reactiva (PCR), así como las citocinas interleucina (IL)-6, IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y la proteína-1 quimioatrayente de los monocitos (MCP-1). Además, algunos estudios han mostrado una disminución de las moléculas de adhesión endotelial, VCAM-1 e ICAM-1.

Algunos trabajos han descrito que el fenofibrato aumenta los valores de adiponectina, mejorando la sensibilidad a la acción de la insulina y mejorando la respuesta vasodilatadora mediada por el flujo en respuesta a la hiperemia (un marcador de respuesta endotelial), en pacientes con SM y en pacientes con hipertrigliceridemia. También incrementa la actividad de la paraoxonasa (PON-1), una enzima antioxidante presente en las partículas HDL<sup>16</sup>.

Además, el fenofibrato tiene un efecto uricosúrico, conduciendo a una reducción del 25% en los valores plasmáticos de ácido úrico. Por el contrario, se ha constatado un incre-

mento de los valores plasmáticos de homocisteína con el uso de fenofibrato.

En animales, fenofibrato ha demostrado un efecto antiagregante plaquetario, y también en humanos en el curso de un estudio clínico. Este efecto antiagregante se ha puesto de manifiesto por una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y adrenalina.

## Propiedades farmacocinéticas

Hay diferentes presentaciones farmacéuticas de fenofibrato: formulación con cubierta dura, formulación micronizada y formulación en nanopartículas. La forma micronizada de 200 mg, la forma con recubierta dura de 160 mg y la que contiene 145 mg de fenofibrato en nanopartículas son bioequivalentes<sup>3-5</sup>.

**Absorción.** La concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) se alcanza entre las 2 y las 4 h tras la administración oral con fenofibrato en nanopartículas. Tras la toma de otras formulaciones de fenofibrato, como la micronizada, la C<sub>max</sub> tarda 4-6 h en alcanzarse. De cualquier modo, para un mismo individuo, las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos, y esta estabilidad se consigue tras unos pocos días de tratamiento.

Los cambios más evidentes en los valores séricos de colesterol se manifiestan normalmente entre 1 y 2 semanas después del inicio del tratamiento. El efecto terapéutico tiene duración únicamente mientras el paciente tome el medicamento.

El efecto óptimo sobre los lípidos plasmáticos se obtiene con la concentración sérica aproximada de 5  $\mu$ g/ml. Con concentraciones más elevadas el efecto hipolipémico sólo aumenta ligeramente.

Un estudio sobre el efecto de la alimentación en la absorción del fenofibrato, llevado a cabo con la nueva formulación de comprimidos de 145 mg de fenofibrato en nanopartículas en varones y mujeres voluntarios sanos, en ayunas o después de una comida con alto contenido en grasas, indicó que la C<sub>max</sub> y la exposición total de la formulación al ácido fenofíbrico no varió con la alimentación. Por tanto, el fenofibrato en nanopartículas puede administrarse con independencia de la toma de alimentos. Por el contrario, con las formulaciones anteriores de fenofibrato, si se toma con el estómago vacío se reduce considerablemente su absorción.

**Distribución.** El ácido fenofíbrico está fuertemente asociado a la albúmina plasmática (más del 99%), por lo que puede desplazar a los antivitaminas K de los lugares de fijación proteicos y potenciar su efecto anticoagulante.

**Metabolismo y excreción.** El fenofibrato es un profármaco farmacológicamente inactivo. Después de la absorción se hidroliza rápida y completamente a un metabolito farmacológicamente activo, el ácido fenofíbrico. No se ha detectado fenofibrato inalterado en el plasma.

Su vida media de eliminación del plasma es aproximadamente de 20 h. El ácido fenofíbrico se elimina principalmente por la orina. Después de 1 dosis única diaria de 300 mg de fenofibrato, entre un 60 y un 93% de la dosis adminis-

trada se elimina por la orina durante 6 días en forma de metabolitos. La mayor parte de la sustancia se elimina durante los 2 primeros días.

Como la vida media de eliminación durante el uso permanente es de 21,7 h puede concluirse que no se producirá acumulación de fármaco con una función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la vida media plasmática del ácido fenofibrato se prolonga significativamente y tiene una duración de entre 54 y 362 h. El ácido fenofibrato no se elimina en el curso de la hemodiálisis.

También se prolonga con la edad avanzada (a 39 h) y en sujetos con función hepática reducida. Con colestasis concomitante, la vida media tiene una duración de 44,7 h y de 54,6 h sin colestasis, respectivamente.

## Dosis y vía de administración

La dosis diaria de una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado o un comprimido de 160 mg con cubierta dura son bioequivalentes a los 145 mg de fenofibrato en nanopartículas en 1 dosis diaria, con la desventaja de que los primeros deben ingerirse junto con alimentos y la formulación en nanopartículas es independiente de la toma de alimentos. En la insuficiencia renal debe reducirse la dosis.

## Efectos secundarios, precauciones, contraindicaciones

Por lo general son fármacos bien tolerados. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes (incidencia > 1% pero < 10%) son síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, meteorismo) y aumento de transaminasas. Otros efectos secundarios menos frecuentes (> 0,1 y < 1%) son cefalea, tromboembolia, coleditiasis, pancreatitis, mialgias, miositis<sup>3-5</sup>.

**Interacciones farmacológicas.** El fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales. Se recomienda reducir en un tercio la dosis de los anticoagulantes al iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustando la dosis. No se recomienda la administración concomitante de fenofibrato con anticoagulante.

En pacientes con afectación renal se recomienda determinar la creatinina de forma periódica e interrumpir la medicación cuando supere el 50% del valor de la normalidad, especialmente en pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal, como ancianos y diabéticos. El fenofibrato está contraindicado en situaciones de insuficiencia renal con creatinina plasmática > 2,5 mg/dl<sup>17</sup>.

Con el tratamiento de fenofibrato se han observado forma aislada aumentos de transaminasas. Estos aumentos suelen ser transitorios, leves y asintomáticos. Se recomienda un control de las transaminasas cada 3 meses; durante el primer año de tratamiento, éste debe ser suspendido cuando el valor de transaminasas supere el triple del valor considerado normal. El fenofibrato está contraindicado en enfermedad hepática crónica y en pancreatitis aguda o crónica, excepto si ésta es por hipertrigliceridemia grave no controlada.

Los pacientes tratados con fenofibrato deben ser instruidos para que refieran la presencia de síntomas de miositis o miopatía (dolor muscular inexplicado, mialgias o debilidad), especialmente pacientes diabéticos, con afectación renal o hipotiroidismo. En estos pacientes se deben evaluar los valores de creatinina en suero; si están elevados o está presente la clínica muscular, el tratamiento debe ser suspendido. El riesgo de toxicidad muscular grave aumenta cuando el fenofibrato se utiliza en asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque con mucha menor frecuencia que con otros fibratos como el gemfibrocilo.

## Eficacia terapéutica

Durante los ensayos clínicos llevados a cabo con fenofibrato, el valor de CT disminuyó entre el 20 y el 25%, y el de los TG entre un 40 y un 55%. El valor de cHDL suele aumentar entre un 10 y un 50%<sup>18,19</sup>, dependiendo del fenotipo lipídico y su concentración basal; el mayor incremento de estas partículas se observa cuando inicialmente son < 40 mg/dl<sup>20</sup>.

En los pacientes hipercolesterolémicos, el tratamiento con fenofibrato puede disminuir los valores de cLDL entre un 10 y un 30%. La influencia sobre estas partículas es variable y está relacionada con los valores iniciales de cLDL y de TG. El efecto global sobre el colesterol da como resultado una disminución de los cocientes CT/cHDL, cLDL/cHDL, o apo B/apo A-I, todos ellos indicadores del riesgo aterógeno<sup>13,14</sup>.

Aunque en algunos casos se ha descrito aumento de la sensibilidad a la insulina, en estudios clínicos no se ha asociado con mejoría de la hemoglobina glucosilada frente a placebo<sup>21</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## 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): final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
2. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
3. Laboratorios Abbot. Secalip 145 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66861&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
4. Laboratorios Abbot. Secalip supra 160 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63533&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
5. Laboratorios Abbot. Secalip 200 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60176&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

6. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:159-66.
7. Fruchart J-C, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today.* 2006;42:39-64.
8. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res.* 1996;37:907-25.
9. Guérin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:763-72.
10. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest.* 1996;97:2408-16.
11. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest.* 1995;96:741-50.
12. 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 subfractions and pre-beta1-HDL levels in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:476-83.
13. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2011;71:1917-46.
14. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidaemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:227-47.
15. Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC, Staels B. Modulation of hepatic inflammation risk markers of cardiovascular diseases by PPAR- $\alpha$  activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:977-86.
16. Yesilbursa D, Serdar A, Saltan Y, Serdar Z, Heper Y, Guclu S, et al. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiol Pol.* 2005;62:526-30.
17. Carmena R, Ascaso JF. Tratamiento integral de la dislipemia diabética: beneficios y nuevas alternativas terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2010;134:406-11.
18. Milionis HJ, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Treatment of dyslipidaemias in patients with established vascular disease: a revival of the fibrates. *Curr Med Res Opin.* 2000;16:21-32.
19. Filipapatos T, Milonis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:1599-614.
20. Pennacchio LA, Oliver M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing tryglycerides in human and mice revealed by comparative sequencing. *Science.* 2001;294:169-73.
21. 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 FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 26:1849-61.