



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones prácticas para el manejo del riesgo cardiovascular asociado a la dislipemia aterogénica, con especial atención al riesgo residual. Adaptación española de un Consenso Europeo de Expertos



Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y Grupo Europeo de Expertos[◇]

Recibido el 2 de octubre de 2016; aceptado el 3 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 19 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Dislipemia aterogénica;
Riesgo cardiovascular;
Riesgo cardiovascular residual;
Estatina;
Fenofibrato;
Terapia combinada estatina-fenofibrato

Resumen El documento incluye los aspectos clínicos para abordar el riesgo cardiovascular en la práctica clínica, con especial atención en el riesgo cardiovascular residual asociado a anomalías lipídicas, especialmente dislipemia aterogénica (DA).

Se propone una definición simplificada de DA para mejorar la comprensión del problema, su prevalencia y su impacto en el riesgo cardiovascular. La DA puede ser definida por aumento de los niveles de triglicéridos ($\geq 2,3$ mmol/l / ≥ 200 mg/dl) y descenso de cHDL ($\leq 1,0$ / 40 y $\leq 1,3$ mmol/l / 50 mg/dl en hombres y mujeres, respectivamente) en pacientes con alto riesgo cardiovascular en tratamiento con estatinas. Se recomienda el empleo de un marcador simple para el diagnóstico y tratamiento de la DA, tal como es el colesterol-no-HDL. Para los expertos, la intervención terapéutica incluye optimización del estilo de vida y fármacos hipocolesterolémicos (estatinas $\pm$ ezetimiba). El tratamiento de la DA residual se puede completar con la adición de fenofibrato, al objeto de mejorar el perfil lipídico completo y reducir el riesgo de accidentes cardiovasculares en los pacientes con DA. Otras situaciones clínicas en las que se puede prescribir fenofibrato incluyen los pacientes con hipertrigliceridemias elevadas ($\geq 5,6$ mmol/l / 500 mg/dl), enfermos con intolerancia o resistencia a las estatinas, y pacientes con alto riesgo cardiovascular que presentan DA. Los expertos consideran que la combinación estatina-fenofibrato muestra un perfil favorable riesgo-beneficio.

En conclusión, los expertos proponen un manejo multifactorial para la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica mediante optimización del estilo de vida, tratamiento para reducir el cLDL y tratamiento de la DA con adición de fenofibrato de forma rutinaria, al objeto de reducir el riesgo cardiovascular global del paciente.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

[◇] Los nombres de los componentes del Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y del Grupo Europeo de Expertos están relacionados en el [anexo](#).

KEYWORDS

Atherogenic
dyslipidaemia;
Cardiovascular risk;
Residual
cardiovascular risk;
Statin;
Fenofibrate;
Fenofibrate-statin
combination therapy

Practical recommendations for the management of cardiovascular risk associated with atherogenic dyslipidemia, with special attention to residual risk. Spanish adaptation of a European Consensus of Experts

Abstract This document has discussed clinical approaches to managing cardiovascular risk in clinical practice, with special focus on residual cardiovascular risk associated with lipid abnormalities, especially atherogenic dyslipidaemia (AD).

A simplified definition of AD was proposed to enhance understanding of this condition, its prevalence and its impact on cardiovascular risk. AD can be defined by high fasting triglyceride levels (≥ 2.3 mmol/L / ≥ 200 mg/dL) and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) levels (≤ 1.0 / 40 and ≤ 1.3 mmol/L / 50 mg/dL in men and women, respectively) in statin-treated patients at high cardiovascular risk. The use of a single marker for the diagnosis and treatment of AD, such as non-HDL-c, was advocated. Interventions including lifestyle optimization and low density lipoprotein (LDL) lowering therapy with statins ($\pm$ ezetimibe) are recommended by experts. Treatment of residual AD can be performed with the addition of fenofibrate, since it can improve the complete lipoprotein profile and reduce the risk of cardiovascular events in patients with AD. Others clinical conditions in which fenofibrate may be prescribed include patients with very high TGs (≥ 5.6 mmol/L / 500 mg/dL), patients who are intolerant or resistant to statins, and patients with AD and at high cardiovascular risk. The fenofibrate-statin combination was considered by the experts to benefit from a favorable benefit-risk profile.

In conclusion, cardiovascular experts adopt a multifaceted approach to the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease, with lifestyle optimization, LDL-lowering therapy and treatment of AD with fenofibrate routinely used to help reduce a patient's overall cardiovascular risk.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción

El tratamiento con estatinas es un elemento crucial en la prevención cardiovascular (CV) por su capacidad para reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Además, recientemente se ha demostrado el beneficio en la reducción de accidentes CV cuando se provoca una disminución adicional de cLDL, bien con altas dosis de estatinas o combinando una estatina con otro fármaco hipocolesterolemizante, por ejemplo ezetimiba, tal y como se demostró en el estudio IMPROVE-IT¹. Sin embargo, las estatinas no eliminan el riesgo residual debido a otras alteraciones lipídicas, como es el caso de la hipertrigliceridemia y/o los niveles descendidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y que es responsable de accidentes CV adicionales.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso que incluye la opinión de expertos europeos en enfermedades CV y describe la importancia que tiene la dislipemia aterogénica (DA) en el mantenimiento de un riesgo CV elevado, así como el papel de la combinación estatina-fenofibrato para un abordaje global de la dislipemia cuando se encuentra presente una DA y el paciente requiere, además, tratamiento hipocolesterolemizante por su elevado riesgo CV².

El presente artículo tiene como objetivo mostrar la opinión de estos expertos sobre las decisiones clínicas que afectan al manejo del riesgo CV en la práctica cuando específicamente nos encontramos con este tipo de riesgo residual asociado a la presencia de DA.

Dislipemia aterogénica y riesgo cardiovascular residual

Numerosos factores contribuyen al riesgo CV, algunos de ellos no lipídicos (edad, sexo, tabaco, alcohol, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión) y otros lipídicos (aumento de cLDL, aumento de triglicéridos y/o descenso de cHDL). Las estatinas, junto a una optimización del estilo de vida, reducen la tasa de episodios CV en muchos enfermos, pero aun así, frecuentemente los enfermos pueden presentar accidentes CV, sobre todo si persisten alteraciones en el metabolismo lipídico. Este riesgo CV se conoce como «riesgo residual», y de acuerdo con la Iniciativa para la Reducción de Riesgo Residual (R3i)³, se define como el riesgo de accidentes CV que persiste en los individuos a pesar de la consecución de los objetivos para cLDL, presión arterial y glucemia, una vez tomadas las medidas terapéuticas convencionales.

El principal obstáculo para tratar el riesgo CV residual debido a la dislipemia, particularmente a la DA (caracterizada por aumento de triglicéridos y descenso de cHDL), es precisamente la pérdida de conciencia sobre la incidencia y el impacto que puede tener la DA en el riesgo CV. De ahí la necesidad de incrementar el conocimiento sobre la importancia del riesgo residual CV asociado a la DA, y de la importancia de su tratamiento, más allá de un descenso del cLDL. Además, una vez que se establezcan y conozcan unos objetivos de tratamiento claros, así como las medidas para alcanzarlos, el médico podrá identificar y tratar mejor a los pacientes con

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
❑ Enfermos con SCORE < 1% (riesgo a 10 años de padecer un accidente cardiovascular fatal)	❑ Enfermos con SCORE 1 – 5% (riesgo a 10 años de padecer un accidente cardiovascular fatal)	❑ Aumento marcado de un único factor de riesgo (p.e. dislipemia familiar o hipertensión arterial severa) ❑ Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 sin otros factores de riesgo ni lesiones en órganos diana ❑ Enfermedad renal crónica moderada (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) ❑ Enfermos con SCORE: 5 – 10%	❑ Pacientes con enfermedad CV previa ❑ Diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con ≥ 1 factor de riesgo y/o lesión en órgano diana ❑ Enfermedad renal crónica severa (GFR < 30 l/min/1,73 m²) ❑ Enfermos con SCORE ≥ 10%

Figura 1 Criterios de clasificación de riesgo cardiovascular^{4,23}.

riesgo residual, ya sea en prevención primaria o secundaria.

La DA es definida por R3i como un disbalance entre las lipoproteínas proaterogénicas ricas en triglicéridos que contienen apoB, y las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen apoA1 (como es el caso de las HDL)³. Una definición simplificada es la combinación de un exceso de triglicéridos en ayunas ($\geq 2,3$ mmol/l / ≥ 200 mg/dl) y un déficit de cHDL ($\leq 1,0$ mmol/l / 40 mg/dl y $\leq 1,3$ mmol/l / 50 mg/dl) en hombres y mujeres, respectivamente. Aunque las concentraciones de cLDL suelen ser normales o solo moderadamente aumentadas, en la DA las partículas de LDL son típicamente pequeñas y densas.

La DA es muy prevalente, especialmente en individuos de alto riesgo (criterios de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y de la Sociedad Europea de Cardiología) (fig. 1)⁴, con diabetes mellitus, síndrome metabólico^{5,6}, enfermedad renal crónica, hiperlipemia familiar combinada⁷, mujeres con sobrepeso⁸ o mujeres con síndrome del ovario poliquístico⁹.

Determinaciones de los lípidos en la práctica clínica

En la práctica, las determinaciones del perfil lipídico deben incluir colesterol total, cLDL, triglicéridos en ayunas y cHDL. Tanto el cLDL como el colesterol-no-HDL (c-no-HDL, calculado como colesterol total menos cHDL) son considerados como los parámetros más importantes, de tal forma que deberían ser empleados como los objetivos terapéuticos.

Adicionalmente se pueden considerar otros marcadores para abordar el riesgo residual de origen lipídico (fig. 2)¹⁰⁻¹⁵, si bien el empleo de uno solo de ellos, como es el c-no-HDL, puede ser particularmente útil, fácil de determinar y muy

reconocido en las guías internacionales. Por este motivo, se recomienda como un objetivo terapéutico secundario en las Guías Europeas⁴ en los pacientes con hipertrigliceridemia y diabetes mellitus, síndrome metabólico o enfermedad renal crónica. Hay que hacer notar que en la Guía NICE¹⁶ el c-no-HDL se recomienda como un objetivo primario de tratamiento en todos los pacientes, debido a que representa la totalidad del colesterol aterogénico.

Riesgo cardiovascular global

La naturaleza multifactorial de la enfermedad CV arteriosclerótica y de sus factores de riesgo aboca a la necesidad de un abordaje multifactorial en su prevención y en su tratamiento (fig. 3). De forma habitual, ello queda focalizado hacia 3 aspectos: 1) estilo de vida; 2) descenso de cLDL, y 3) tratamiento de la DA.

De cara a definir las actuaciones, seguiremos las recomendaciones europeas⁴ que proponen una individualización del tratamiento basada en el riesgo individual y en los objetivos terapéuticos, mientras que las americanas ponen énfasis exclusivamente en el descenso del cLDL¹⁷.

Optimización del estilo de vida

Es imprescindible sensibilizar al paciente de que mejore su dieta, aumente el nivel de ejercicio físico, limite la ingesta de alcohol, cese el hábito tabáquico o se valore su patrón de sueño; y todas estas medidas no deben ser infraestimadas. Los cambios en el estilo de vida pueden mejorar la DA, paralelamente a un descenso del 5-10% en el peso corporal. El impacto del estilo de vida es aún mayor en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluido su efecto favorable en el control glucémico.

Colesterol-no-HDL	Apolipoproteínas (ApoA1, ApoB, Índice ApoA1/ApoB)	Lp(a)	LPs remanentes y LDL pequeñas y densas	Marcadores subrogados
✓ El c-no-HDL valora el conjunto de lipoproteínas aterogénicas ✓ El c-no-HDL se puede determinar en ayunas y no ayunas, evitando así la variabilidad asociada a la determinación de triglicéridos ✓ Dado que las lipoproteínas remanentes se asocian a un aumento de mortalidad CV, es interesante determinar los triglicéridos no en ayunas ✓ La determinación de c-no-HDL es más útil que la de cLDL para predecir el riesgo CV en pacientes con diabetes, síndrome metabólico, o enfermedad renal crónica ✓ A pesar de la facilidad de la determinación de c-no-HDL, se encuentra infrutilizado como marcador u objetivo terapéutico en los casos de dislipemia aterogénica	✓ La apo B es considerada como un mejor marcador que cLDL porque refleja las partículas aterogénicas (LDL, IDL y VLDL) ✓ Tanto apoA1 como apoB y su índice apoA1/apoB puede resultar particularmente útil para conocer si un tratamiento debe iniciarse o intensificarse ✓ Dado que la determinación rutinaria de apoB no se encuentra estandarizada en la práctica, el c-no-HDL es el marcador preferido en estas circunstancias	✓ Es un marcador de aterosclerosis prematura, y se puede determinar para evaluar el riesgo CV en pacientes con riesgo moderado o alto y enfermedad CV prematura, hipercolesterolemia familiar, historia familiar de enfermedad CV prematura, o recurrente a pesar del tratamiento con estatinas ✓ La reducción de cLDL y de Lp(a) mediante aféresis se acompaña de beneficios CV ✓ La intensificación del estilo de vida y el descenso de cLDL es crucial en estos pacientes ✓ La Lp(a) también es un elemento constitutivo del riesgo residual de origen lipídico	✓ Las partículas remanentes son predictoras de la progresión de enfermedad arterial ✓ Las lipoproteínas remanentes son un elemento clave en la fase postprandial ✓ En la práctica clínica no se cuantifican los remanentes (en laboratorios especializados se pueden determinar las lipoproteínas que contienen apoB) ✓ Los remanentes y las partículas de LDL pequeñas y densas se pueden emplear especialmente para evaluar el riesgo residual	✓ Los marcadores subrogados (p.e. la ecografía carotídea) se emplean principalmente en clínicas especializadas o en estudios de investigación ✓ El índice de calcio coronario puede ayudar a reclasificar el riesgo de pacientes y reajustar el tratamiento ✓ Otros marcadores CV: Proteína C Reactiva, albuminuria, las placas o estenosis en coronariografía, la ecografía vascular, la rigidez arterial, se pueden emplear para evaluar la aterosclerosis, en pacientes con cLDL en objetivos, y proporcionan una vía indirecta para estimar su relación con el c-no-HDL o los remanentes ✓ Estos marcadores subrogados pueden ayudar a evaluar el riesgo CV individual, pero no son útiles para evaluar el riesgo residual ✓ Podrían ser empleados para valorar la eficacia del tratamiento

Figura 2 Marcadores y objetivos terapéuticos potenciales para el tratamiento de la dislipemia aterogénica y reducción del riesgo residual cardiovascular.

Tratamiento hipocolesterolemizante

En los pacientes con alto o muy alto riesgo, habitualmente se inicia el tratamiento hipolipemizante con estatinas al mismo tiempo que los cambios en el estilo de vida. En las Guías Europeas, los objetivos de cLDL se establecen de acuerdo con el riesgo CV individual: <2,5 mmol/l / 100 mg/dl y <1,8 mmol/l / 70 mg/dl para los pacientes con alto y muy alto riesgo, respectivamente⁴. También hay que destacar que un descenso adicional con tratamiento combinado (estatina más ezetimiba) puede llegar a ofrecer mayores reducciones de riesgo¹. Este beneficio, tanto absoluto como relativo, es superior en los pacientes con diabetes mellitus¹⁸, y puede evidenciar la necesidad de incluir descensos aún más acusados en las futuras guías de práctica clínica, esto es, más allá de 70 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo o en prevención secundaria¹⁹.

Tratamiento de la dislipemia aterogénica

El impacto de la DA en el riesgo CV residual es de tal magnitud que incluso los pacientes en tratamiento con estatinas y con cLDL controlado tienen un 71% más de riesgo para episodios CV graves si también tienen alteraciones en

los triglicéridos y/o del cHDL²⁰. Por tanto, el tratamiento de la DA en los pacientes con alto o muy alto riesgo, incluyendo aquellos con diabetes mellitus, puede reducir significativamente los accidentes CV.

Detrás de este hecho subyace que, si bien las lipoproteínas aterogénicas más importantes son las LDL, otras lipoproteínas que contienen apoB (por ejemplo, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes) pueden contribuir al depósito de colesterol en la íntima²¹. Además, el tamaño de las lipoproteínas es un determinante clave para la aterogénesis, de tal forma que las partículas remanentes que vehiculizan triglicéridos penetran en la íntima y son retenidas en la matriz del tejido conectivo, contribuyendo así a la formación y progresión de la placa de ateroma²¹. Por tanto, estos aspectos patogénicos justifican la relevancia que tiene un tratamiento adicional de la DA, incluso en combinación con estatinas, al objeto de reducir el riesgo CV residual²². En una proporción muy considerable de pacientes de alto riesgo no se alcanzan los objetivos de cLDL, incluso empleando altas dosis de estatinas o la combinación estatina y ezetimiba, o tienen una DA adicional. En estos pacientes, y con el fin de disminuir su riesgo, se ha propuesto una reducción mínima del 50% en cLDL^{4,23} así como el tratamiento adicional del exceso de triglicéridos y/o el déficit de cHDL, si es que existen tales alteraciones. En la práctica, estas

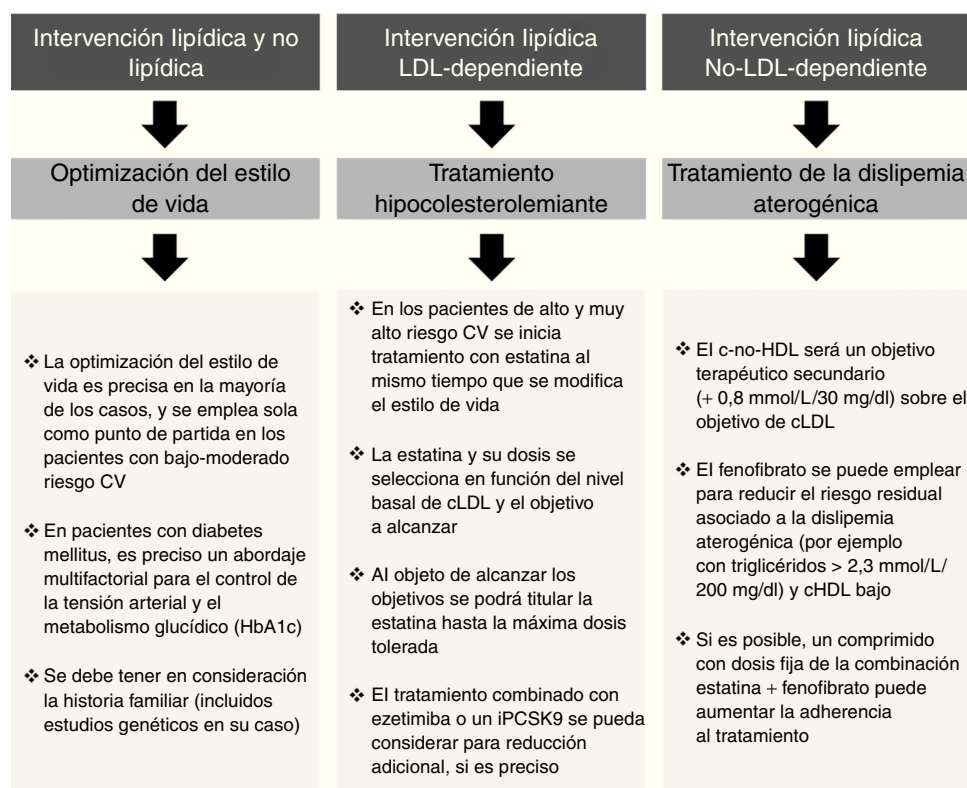


Figura 3 Valoración global de la intervención en paciente con riesgo cardiovascular.

últimas anomalías se han tratado con niacina o con fibratos, siendo el fenofibrato el fármaco que ha mostrado una interacción farmacológica más favorable para el empleo junto a las estatinas, por lo que se considera de elección para dicha combinación²⁴. La niacina asociada a la estatina no ha mostrado beneficio adicional con respecto a la monoterapia con estatinas, y como fármaco hipocolesterolemizante es menos potente que las estatinas²⁵; además, por los resultados de los últimos ensayos clínicos, y debido a su riesgo/beneficio y sus efectos secundarios, se ha desaconsejado su empleo en Europa. Finalmente, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se encuentran en fase reciente de comercialización, y aunque aportan un potente efecto hipocolesterolemizante adicional, no disponemos de estudios definitivos sobre la DA, aunque sí sobre la lipoproteína(a) [Lp(a)]²⁶.

Fenofibrato

El beneficio de la combinación estatina-fenofibrato en los pacientes con DA se ha demostrado en el estudio ACCORD-Lipid²⁰, en el que los pacientes diabéticos con DA que recibían el tratamiento combinado reducían en un 31% su riesgo de muerte por causas CV, infarto de miocardio o ictus, comparados con los pacientes que recibían estatina sola, y el NNT para conseguir este beneficio resultó ser de 20 pacientes durante 5 años²⁷. Estos datos obligan a considerar el empleo de fármacos no estatinas, como es el fenofibrato, para el tratamiento de la DA cuando esté presente, según lo que se ha comprobado también en los subanálisis del estudio FIELD²⁸, si bien habría que conocer

evidencias definitivas sobre morbilidad en estudios específicamente diseñados al efecto.

El fenofibrato se recomienda para disminuir la trigliceridemia⁴. Al objeto de evitar fluctuaciones debidas a las variaciones en las determinaciones de los triglicéridos puede resultar muy beneficioso el empleo del c-no-HDL como objetivo terapéutico (a un nivel de 0,8 mmol/l / 30 mg/dl más que el nivel de cLDL considerado objetivo) a la hora de iniciar tratamiento con fenofibrato en los pacientes con DA.

Importancia del tratamiento combinado

Según lo señalado anteriormente, de cara a una mejoría en el perfil lipídico global será preciso considerar el tratamiento combinado en los pacientes de alto y muy alto riesgo, todo ello de acuerdo con los beneficios obtenidos mediante la combinación de estatinas con ezetimiba¹ o con un inhibidor de PCSK9²⁹, o bien mediante la asociación de estatina y fenofibrato en los pacientes con DA²⁰.

La adherencia es un elemento clave en el tratamiento de los factores de riesgo, tal y como se ha demostrado en la hipertensión arterial o con la diabetes mellitus. La adherencia a los tratamientos crónicos no es, ni mucho menos, óptima, y esto es especialmente comprobable con los tratamientos hipolipemiantes. Además, la adherencia al tratamiento de los factores de riesgo es crucial en los pacientes en prevención secundaria, y se ha comprobado que se acompaña de una reducción de los accidentes CV³⁰.

En este sentido, reducir el número de comprimidos a tomar con fármacos asociados en combinación fija puede

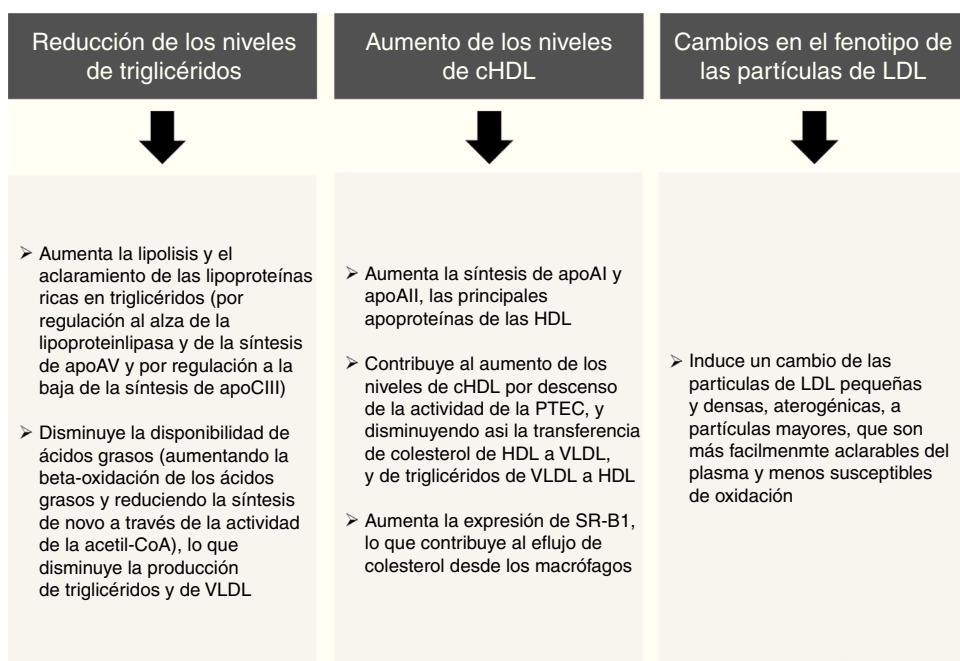


Figura 4 Efectos lipídicos del fenofibrato^{52,53}.

ser altamente interesante, aunque no dispongamos de datos clínicos definitivos sobre su impacto en la adherencia y cumplimiento terapéutico. De esta forma, una asociación de estatina con fenofibrato puede ser particularmente útil en los pacientes con diabetes mellitus, o en prevención secundaria, por cuanto estos pacientes suelen precisar polifarmacia³¹.

Empleo de fenofibrato en la práctica clínica

El fenofibrato se emplea habitualmente en la práctica clínica para el tratamiento de la DA residual en pacientes tratados con estatinas y reducir así el riesgo asociado a la DA, ya sea en pacientes con o sin diabetes, y a pesar de que el tratamiento de la DA no sea un objetivo prioritario en sí mismo.

Las indicaciones aprobadas para el fenofibrato se encuentran bien definidas. De acuerdo con la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el fenofibrato está indicado como tratamiento asociado a la dieta y al estilo de vida en las siguientes circunstancias:

- Hipertrigliceridemia severa, con o sin niveles bajos de cHDL.
- Hiperlipemia mixta, cuando la estatina no se tolera, o se encuentra contraindicada³².
- Hiperlipemia mixta en pacientes de alto riesgo CV, además de la estatina, cuando los triglicéridos y el cHDL no se encuentran debidamente controlados³³.

¿Qué alteraciones lipídicas se tratan habitualmente con fenofibrato?

Los análisis agrupados de los ensayos clínicos en pacientes con dislipemia mixta en los que se evalúa el ácido fenofíbrico

(metabolito activo del fenofibrato) en combinación con las estatinas más potentes (simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) ha permitido comprobar que esta combinación mejora significativamente el perfil lipoproteico global en los pacientes con DA³⁴. El subanálisis de los pacientes con diabetes mellitus también demostró que la combinación producía un mayor beneficio en el perfil lipídico comparado con las estatinas en monoterapia³⁵. De esta forma, hay que señalar de forma inequívoca que los efectos lipídicos del fenofibrato (fig. 4) pueden ayudar a reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares en los enfermos con DA, y especialmente cuando existe DA.

En la figura 5 se incluyen aquellas situaciones asociadas a las indicaciones clínicas, de acuerdo con su perfil lipídico, la presencia/ausencia de diabetes y los tratamientos concomitantes. Al margen de estas, el tratamiento con fenofibrato también se puede considerar en aquellos pacientes que no alcanzan objetivos de cLDL a pesar de tratamiento hipocolesterolemizante intensivo, y que tienen un exceso de triglicéridos y un cHDL bajo, o son pacientes de alto y muy alto riesgo, o en prevención secundaria. Esto se debe a que, aunque el efecto del fenofibrato sobre cLDL es moderado, tiene un efecto favorable disminuyendo las partículas LDL pequeñas y densas, características de la DA.

¿Cuándo se emplea fenofibrato en primera, segunda y tercera línea de tratamiento?

El fenofibrato se puede emplear en monoterapia en aquellos pacientes con triglicéridos muy elevados ($\geq 5,7$ mmol/l / 500 mg/dl) con el objeto de disminuir el riesgo de pancreatitis aguda. También se puede prescribir en primera línea en los individuos que estando en prevención primaria o secundaria, o teniendo un alto o muy alto riesgo CV, son resistentes o intolerantes a las estatinas y tienen

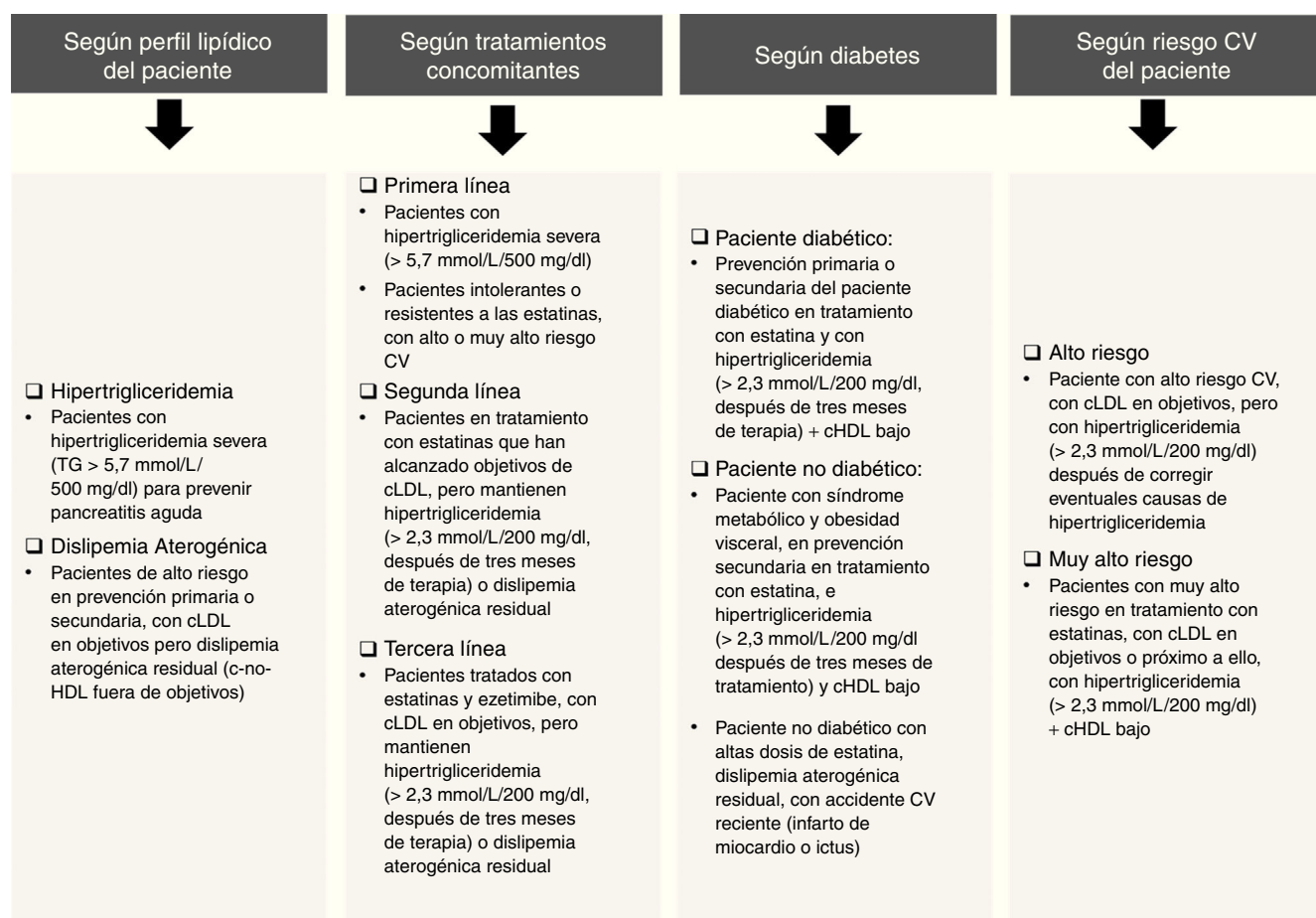


Figura 5 Empleo del fenofibrato en la práctica clínica.

elevaciones moderadas de la trigliceridemia. Hay que señalar que en un consenso reciente de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis sobre los síntomas musculares asociados a la toma de estatinas se recomienda en primer lugar añadir ezetimiba con o sin fibrato (no gemfibrocilo) para alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL³⁶. El fenofibrato es empleado en segunda o tercera línea de tratamiento, después de la optimización del estilo de vida y del tratamiento con estatina asociada a ezetimiba.

Asimismo se considera la posibilidad de emplear el fenofibrato en primera línea de tratamiento en pacientes con DA y resistencia a la insulina (sin aumento de cLDL). Muchos pacientes sin historia CV previa pero con DA y síndrome metabólico, obesidad abdominal o diabetes mellitus tipo 2 también pueden ser considerados como pacientes de alto riesgo y susceptibles de ser tratados con una combinación estatina-fenofibrato³⁷.

¿Se emplea fenofibrato en diabéticos y en no diabéticos?

La diabetes es una situación asociada a un incremento de riesgo CV y, como tal, los pacientes con diabetes tipo 2 son considerados de alto o muy alto riesgo de acuerdo con las Guías Europeas (ESC/EAS)⁴ o de diabetes (EASD)³⁸. En estos pacientes es fundamental controlar la DA, lo que se

puede conseguir con fenofibrato. Sin embargo, aunque el empleo de fenofibrato es adecuado en el diabético porque frecuentemente tiene DA, hay que señalar que el empleo del fármaco es independiente de la existencia o no de diabetes, porque depende más específicamente de la existencia o no de DA. Adicionalmente, la Guía de ESC/EAS recomienda tratar con fármacos a los pacientes con alto riesgo CV y con hipertrigliceridemia > 2,3 mmol/L / 200 mg/dl que no se controla solo con estilo de vida.

En opinión de los expertos, otras posibles aplicaciones del fenofibrato en pacientes diabéticos son la existencia de arteriosclerosis subclínica, sobrepeso u obesidad^{39,40}. En un reciente metaanálisis⁴¹ se demuestra claramente que los pacientes con aumento de triglicéridos y descenso de cHDL que son tratados con fibratos logran reducir la tasa de enfermedad CV.

El fenofibrato puede ser especialmente útil en los pacientes con riesgo cardiometabólico. En experimentación animal, la activación de los PPAR-alfa reduce la adiposidad visceral, tiene efectos beneficiosos en las células beta-pancreáticas y mejora la acción periférica de la insulina⁴².

Más allá de sus efectos beneficiosos modificando el perfil lipídico, el fenofibrato también es valorado por otros efectos mediados por los PPAR-alfa, como la reducción del fibrinógeno y de los mediadores proinflamatorios, o la mejoría en la vasodilatación⁴³. Estos hechos pueden relacionarse con la mejoría en las complicaciones microvasculares del

diabético: retinopatía (demorando la necesidad de fotocoagulación con láser), neuropatía (disminuyendo la necesidad de amputaciones no traumáticas) y nefropatía (disminuyendo la albuminuria)⁴⁴⁻⁴⁶. De hecho, el fenofibrato ha sido aprobado en Australia para controlar la progresión de la retinopatía diabética, junto al control de la presión arterial, el control glucémico y el lipídico)⁴⁷.

¿En qué categoría de riesgo se emplea fenofibrato?

El fenofibrato se debería emplear en pacientes con alto o muy alto riesgo CV para, específicamente, controlar los triglicéridos y el cHDL⁴ (fig. 4). En los pacientes con riesgo moderado se debe considerar en primer lugar la intensificación del estilo de vida, antes de valorar el empleo de fármacos.

Los expertos consideran el empleo de fenofibrato en los pacientes con DA y alto riesgo cardiometabólico, así como en aquellos con DA y arteriosclerosis subclínica.

También hay que considerar que su empleo más relevante habrá de ser en prevención secundaria (por ejemplo, pacientes con cLDL controlado o no con máximas dosis de estatina o estatina más ezetimiba, pero que mantienen cifras elevadas de triglicéridos con o sin cHDL bajo). También se puede considerar su empleo en prevención primaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento combinado en un solo comprimido puede ser muy útil para aumentar la adherencia al tratamiento.

No obstante, la separación entre prevención primaria y secundaria es a veces arbitraria debido a que la arteriosclerosis es un proceso continuo²³, de tal forma que puede tener más interés el cálculo del riesgo CV individual, incluso en los pacientes diabéticos en los que la lesión o la indemnidad de órganos diana puede marcar la diferencia³⁸.

¿Cuál es la seguridad con fenofibrato a largo plazo?

La opinión de los expertos es que el fenofibrato es un fármaco bien tolerado, sin que se acompañe de consideraciones de interés sobre su seguridad. Se tolera mejor que el gemfibrozilo, que se debe evitar cuando se asocia a estatinas, para evitar el riesgo de miotoxicidad²⁴.

Aunque se ha comprobado que puede acompañarse de un aumento de los niveles de creatinina plasmática, no es seguro que se deba a un deterioro de la función renal⁴⁸. Este incremento es reversible una vez que se deja de administrar el fármaco⁴⁹, y tampoco se ha demostrado que provoque un incremento en la enfermedad renal avanzada²⁰. En términos generales, se debe evitar el empleo de fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal avanzada (eGFR < 30 ml/min), y ha de ser empleado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR entre 30 y 60 ml/min)⁵⁰.

Asimismo es preciso monitorizar los síntomas musculares, así como la función hepática y renal, muy especialmente en los enfermos con historia de sintomatología asociada al empleo de hipolipemiantes⁵⁰.

También se ha comprobado un incremento en la homocisteína, que no tiene repercusión en el riesgo CV⁵¹, de tal forma que los pacientes se benefician del tratamiento a pesar de esta mencionada elevación.

Conclusión

Las alteraciones lipídicas que forman parte de la DA contribuyen al riesgo CV residual de un porcentaje significativo de pacientes en los que el cLDL ha sido adecuadamente controlado con estatinas. El control de este problema es claramente insuficiente y, por ello, es necesario promover la sensibilización sobre el mismo. Así mismo, es preciso destacar que el primer objetivo terapéutico en los pacientes con DA es el cLDL, o si no se puede disponer de este, el c-no-HDL, y en segundo lugar los triglicéridos. El tratamiento de la DA incluye optimizar el estilo de vida y las estatinas, asociadas o no a ezetimiba, y en un segundo lugar, si persiste un exceso de triglicéridos, puede ser necesaria la adición de fenofibrato. La combinación estatina-fenofibrato muestra un perfil favorable riesgo/beneficio. En los pacientes con hipertrigliceridemia grave ($\geq 5,6$ mmol/l / 500 mg/dl) el primer objetivo es disminuir los triglicéridos con fenofibrato para prevenir la pancreatitis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo.

Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: Juan F. Ascaso, Mariano Blasco, Ángel Brea, Ángel Díaz, Antonio Hernández Mijares, Teresa Mantilla, Jesús Millán (Coordinador), Juan Pedro-Botet y Xavier Pintó.

Grupo Europeo de Expertos: Roberto Ferrari, Carlos Aguiar, Eduardo Alegria, Riccardo C. Bonadonna, Francesco Cosentino, Moses Elisaf, Michel Farnier, Jean Ferrières, Pasquale Perrone Filardi, Nicolae Hancu, Meral Kayikcioglu, Alberto Mello e Silva, Jesus Millan, Željko Reiner, Lale Tokgozoglu, Paul Valensi, Margus Viigimaa, Michal Vrablik, Alberto Zambon, José Luis Zamorano y Alberico L. Catapano.

Bibliografía

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
2. 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. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1-12.
3. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
4. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
5. Gitt AK, Drexel H, Feely J, Ferrières J, Gonzalez-Juanatey JR, Thomsen KK, et al. Persistent lipid abnormalities in

- statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:221–30.
6. 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.
 7. Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1289–94.
 8. Onat A, Yazici M, Can G, Sniderman A. Evidence for a complex risk profile in obese postmenopausal Turkish women with hypertriglyceridaemia and elevated apolipoprotein B. *Clin Sci (Lond).* 2004;107:97–104.
 9. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Di Fede G, Pepe I, et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract.* 2009;63:56–62.
 10. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:427–36.
 11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844–53.
 12. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013;128:2567–76.
 13. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: An analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 2014;129:635–42.
 14. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwitovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: The AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1575–9.
 15. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, Chin HP, Azen SP. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation.* 1990;81:470–6.
 16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline CG181. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [consultado 19 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
 17. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: The good the bad and the uncertain: A comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J.* 2014;35:960–8.
 18. Giugliano R, Cannon C, Blazing M, Nicolau J, Corbalan R, Spinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: The IMPROVE-IT Trial. London, England: European Society of Cardiology Congress; 2015.
 19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889–934.
 20. 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.
 21. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. 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.
 22. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: A clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:799–807.
 23. 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.
 24. Prueksaritanont 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.
 25. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203–12.
 26. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: A meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001937.
 27. Food, Drug Administration (FDA). Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Trilipix (ACCORD) Advisory Committee Meeting. 2011.
 28. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, et al. 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.
 29. Hassan M. OSLER and ODYSSEY LONG TERM: PCSK9 inhibitors on the right track of reducing cardiovascular events. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015;2015:20.
 30. Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, Benemei S, Gippetti P, Sturani A, et al. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: Results from an administrative database analysis. *Clin Ther.* 2012;34:190–9.
 31. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24:19–28.
 32. Kayikcioglu M, Ozerkan F, Soydan I. Effectiveness and safety of alternate-day simvastatin and fenofibrate on mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 1999;83:1135–7. A9.
 33. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, and gemfibrozil containing medical products. EMA/CHMP/580013/2012. 28 Feb 2011.
 34. 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.
 35. 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.

36. 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.
37. Hennekens CH, Kaski J. Secondary prevention of cardiovascular disease [consultado 10 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/secondary-prevention-of-cardiovascular-disease#H1>
38. 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.
39. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, Zdzienicka A, Kawalec E, Wojcik J, et al. Effects of micronised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:871–8.
40. Kraja AT, Province MA, Straka RJ, Ordovas JM, Borecki IB, Arnett DK. Fenofibrate and metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010;10:138–48.
41. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692–4.
42. Koh EH, Kim MS, Park JY, Kim HS, Youn JY, Park HS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation prevents diabetes in OLETF rats: Comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes*. 2003;52:2331–7.
43. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1649–53.
44. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233–44.
45. 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.
46. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): A prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780–8.
47. BGP Products Pty Ltd. Product Information Lipidil® [consultado 10 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.medicines.org.au/files/gopilipid.pdf>
48. Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: An overview. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:522–31.
49. 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.
50. Zentiva. Fenofibrate 267 mg capsules Summary of Product Characteristics [consultado 17 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22425/SPC>
51. Foucher C, Brugère L, Ansquer JC. Fenofibrate, homocysteine and renal function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8:589–603.
52. 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.
53. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: A review of its use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2011;71:1917–46.