

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Dislipidemias

Fenofibrato



Wayne Thiebaud, «Tortas», óleo sobre tela, 2003.

Evalúan la Utilidad de los Fibratos en el Tratamiento de la Dislipidemia Aterogénica en Pacientes con Riesgo Cardiovascular Aumentado

St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido. *Pág. 3*

En los Pacientes con Síndrome Metabólico, la Respuesta al Fenofibrato está Relacionada con el Polimorfismo -1131T>C en el Gen APOA5

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Universitat Rovira i Virgili, Reus y otros centros participantes; España. *Pág. 5*

La Terapia con Metformina y Fenofibrato en la Diabetes Tipo 2 Induce Cambios más Importantes en los Marcadores de Riesgo Cardiovascular

Medical University of Silesia, Katowice, Polonia. *Pág. 7*

Papel de la Combinación de Fenofibrato y Simvastatina en los Pacientes con Diabetes Tipo 2

University of Pavia, Pavia; University of Bologna, Bologna; Italia. *Pág. 9*

Beneficios del Uso de Fibratos en las Complicaciones Microvasculares de la Diabetes: Resultados del Estudio FIELD

Daix, Francia; Hannover, Alemania. *Pág. 11*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Evalúan la Utilidad de los Fibratos en el Tratamiento de la Dislipidemia Aterogénica en Pacientes con Riesgo Cardiovascular Aumentado

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Fibrates in the Treatment of Cardiovascular Risk and Atherogenic Dyslipidaemia

del autor

Wierzbicki AS

integrante del

St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Current Opinion in Cardiology

24(4):372-379, Jul 2009

Los fibratos son alternativas de segunda elección para el tratamiento de la dislipidemia asociada con diabetes. El fenofibrato parece relacionarse con beneficios en las complicaciones microvasculares, aunque no se han confirmado los posibles beneficios de un tratamiento combinado con estatinas.

Introducción

Si bien las estatinas representan el tratamiento de elección para la mayoría de las alteraciones de los lípidos, las decisiones terapéuticas dirigidas a disminuir el riesgo cardiovascular se extienden más allá del uso de estos fármacos. Aunque se estima que los niveles disminuidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se relacionan con un 25% de los casos de enfermedad coronaria (EC) precoz, la mayor parte del riesgo vinculado con el HDLc se atribuye a la obesidad.

El síndrome metabólico (SM) incluye el incremento de la circunferencia abdominal, la elevación del índice de masa corporal, el descenso del HDLc, la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, la hiperuricemia, el estado protrombótico y el aumento de la concentración de apolipoproteína B (ApoB) y del colesterol no HDLc. En este contexto, se denomina tríada aterogénica a la combinación de niveles bajos de HDLc, hipertrigliceridemia y aumento de partículas densas y pequeñas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Las estatinas reducen el LDLc, pero no se asocian con cambios en el tamaño de estas partículas. Los fibratos se relacionan con la optimización de la dislipidemia aterogénica de la diabetes tipo 2, con reducción de los triglicéridos, acompañado en general de un incremento del HDLc y de la ocasional disminución del LDLc. Asimismo, los fibratos se asocian con beneficios funcionales por el incremento del tamaño de las partículas de HDLc, por un lado, y con efectos pleiotrópicos sobre la pared arterial, la coagulación y la función endotelial, por el otro.

Los fibratos en los pacientes sin diabetes

La administración de fibratos provoca disminución de los triglicéridos y aumento del HDLc. Asimismo, a excepción del gemfibrozil, todos los fibratos se asocian con la disminución del LDLc. Se ha demostrado que estos fármacos reducen los niveles de parámetros como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y la proteína C reactiva, e incrementan la excreción fecal de esteroides y el recambio de partículas que contienen ApoB. Sin embargo, las acciones farmacológicas de los fibratos son complejas, dado que actúan como activadores selectivos del receptor activado por el proliferador de los peroxisomas γ (PPAR- γ), con probables efectos cruzados sobre los diferentes subtipos de estos receptores.

Si bien en un estudio de evaluación del clofibrato efectuado por la Organización Mundial de la Salud (OMS; $n = 15\,745$) se observó un incremento en la mortalidad total en los pacientes que recibieron la medicación, en estudios posteriores con bezafibrato, gemfibrozil y fenofibrato se demostró una menor tasa de progresión de los ateromas coronarios en la angiografía cuantitativa.

En el *Helsinki Heart Study* se corroboró una reducción en el número de eventos coronarios, con escasos beneficios sobre la mortalidad en los primeros 5 años. En este ensayo, la administración de gemfibrozil se vinculó con la disminución significativa del riesgo relativo de EC en la población general, con aumento de HDLc y descenso del LDLc. En un seguimiento efectuado durante 18 años del subgrupo de pacientes con sobrepeso, hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDLc, se confirmó una reducción de los eventos coronarios y de la mortalidad por EC de 58% y 71%, en orden respectivo.

Por otra parte, en el estudio *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) se confirmó una reducción no significativa de los eventos cardiovasculares en 3 122 participantes con hipercolesterolemia moderada. En un análisis de subgrupos, se describieron mayores beneficios en los sujetos con hipertrigliceridemia. En los pacientes que recibieron bezafibrato en este protocolo se verificó una menor progresión del índice HOMA, que se considera un marcador de la resistencia a la insulina.

El autor cita además los resultados del *Veterans Administration HDL Intervention Trial* (VA-HIT). Si bien no se comprobaron efectos del gemfibrozil sobre las concentraciones de LDLc, se confirmó una reducción del 20% al 25% en la proporción de eventos cardiovasculares, con mayores beneficios en los pacientes con diabetes tipo 2 y en aquellos con SM. Estos efectos se asociaron con los cambios en el HDLc y en el tamaño de las partículas, de forma independiente de las modificaciones en la trigliceridemia.

Fibratos, diabetes y SM

Se presume que el tratamiento con fibratos es beneficioso en los pacientes con diabetes. En el análisis de los participantes diabéticos del estudio VA-HIT, la terapia con gemfibrozil se asoció con una reducción del 32% del criterio de valoración combinado integrado por el infarto de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular y la mortalidad por EC. Asimismo, en el *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*, la administración de 200 mg diarios de fenofibrato

se relacionó con una menor progresión de las alteraciones del diámetro de la luz vascular y con una tendencia a la disminución de los criterios cardiovasculares de valoración.

El autor destaca especialmente el análisis del estudio *Fenofibrate Intervention in Endpoint Lowering in Diabetes* (FIELD), en el que se incluyeron sujetos con diabetes de comienzo reciente y control metabólico adecuado. Se consideró como criterio principal de valoración, la mortalidad de causa cardiovascular pero, como consecuencia de la baja tasa de episodios, este criterio se redefinió para incluir todos los eventos coronarios. Así, el tratamiento con fenofibrato se asoció con una tendencia a la reducción de estos episodios ($p = 0.16$).

Se observaron resultados similares con el uso progresivo de estatinas en el estudio *Incremental Decrease in Endpoints with Aggressive Lipid-lowering* y con la terapia con pioglitazona en el *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*. De acuerdo con los resultados de un metanálisis de los estudios en los que se evaluó el uso de fibratos, la reducción de los episodios de IAM no fatales representa el mayor beneficio terapéutico de estos fármacos.

Los efectos del fenofibrato observados en el protocolo FIELD se atribuyen a la suma de los cambios de los niveles de HDLc y LDLc. Debido a la escasa acción del fármaco sobre la concentración de HDLc en ese ensayo, los beneficios parecen deberse a la reducción del LDLc por disminución de la concentración de ApoB e incremento del tamaño de las partículas. En el grupo de prevención primaria de este estudio, los cambios en el perfil lipídico se atribuyeron a las acciones del fenofibrato, con diferencias significativas en relación con la cohorte de prevención secundaria.

Cabe recordar que los fibratos parecen asociarse con mayores beneficios en los pacientes con bajos niveles de HDLc. Así, el tratamiento con bezafibrato se vinculó con menor incidencia de IAM en el subgrupo de participantes con SM en el estudio BIP ($n = 1\ 470$). Sin embargo, estos beneficios significativos no se comprobaron en los subgrupos de pacientes con SM, hipertrigliceridemia o aumento de la circunferencia abdominal en el estudio FIELD. Si bien el fenofibrato no se asoció con modificaciones de la glucemia o de la hemoglobina glucosilada, en un metanálisis reciente se confirmó que los 8 183 participantes con SM se caracterizaron por el incremento en la tasa de eventos cardiovasculares, de forma proporcional al número de componentes del síndrome expresados en cada paciente. Los mayores efectos del tratamiento con fenofibrato se observaron en los sujetos con SM e importantes anomalías en el perfil lipídico.

Seguridad y perspectivas

No se registraron abandonos del tratamiento en gran escala en los ensayos de evaluación de los fibratos. El autor admite la presencia de interrogantes acerca de la seguridad a largo plazo, como el

incremento no significativo de la mortalidad global. De todos modos, reconoce que estos efectos se atribuyen al uso de clofibrato y desaparecen al excluir del modelo de análisis el protocolo efectuado por la OMS en que se utilizó ese fármaco.

Por otra parte, los fibratos no se asociaron con la reducción de la mortalidad cardiovascular, mientras que, en diversos estudios, se vincularon con el incremento del riesgo de trombosis venosa y de pancreatitis. Sin embargo, no se dispone de datos procedentes de metanálisis en relación con estos efectos adversos. Asimismo, se ha descrito la elevación reversible de la creatinina en los sujetos que recibieron fibratos, a excepción del gemfibrozil. Por otra parte, la administración de fenofibrato se asoció con un incremento del 24% en la concentración de homocisteína. Si bien este marcador se ha vinculado con mayor riesgo cardiovascular, la disminución de los niveles circulantes con folatos y cianocobalamina no provoca la reducción de la proporción de eventos.

Los fibratos se relacionan con un beneficio leve sobre las complicaciones macrovasculares, pero se dispone de escasos datos vinculados con su acción sobre las lesiones microvasculares. No obstante, el tratamiento con fibratos se asoció con una reducción o estabilización de la proteinuria entre los participantes del estudio FIELD, que puede atribuirse al descenso conjunto de la presión arterial. En el subgrupo de sujetos con retinopatía preexistente, el tratamiento con fenofibrato se vinculó con menor progresión de la enfermedad.

A excepción del uso de gemfibrozil, la asociación de fibratos y estatinas parece ser tolerada de manera adecuada. Tanto el bezafibrato como el fenofibrato son alternativas apropiadas para el tratamiento combinado. El autor considera que los datos del ensayo en curso *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) serán útiles para la evaluación de este esquema terapéutico en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo elevado de presentar estos eventos.

En este contexto, los fibratos representan una opción para incrementar el tratamiento hipolipemiante en sujetos que reciben estatinas y presentan dislipidemia residual con capacidad aterogénica. Se dispone de formulaciones que combinan el fenofibrato con las estatinas en un único comprimido.

Conclusiones

En función de los resultados del estudio FIELD, el tratamiento con fibratos en los pacientes diabéticos puede asociarse con beneficios en las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Además, estos fármacos se vinculan con la reducción en la cantidad de IAM no mortales. El autor concluye que, a partir de los resultados del estudio ACCORD, será posible evaluar los beneficios del tratamiento combinado con estatinas y fibratos.

En los Pacientes con Síndrome Metabólico, la Respuesta al Fenofibrato está Relacionada con el Polimorfismo -1131T>C en el Gen APOA5

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

The -1131T>C SNP of the APOA5 Gene Modulates Response to Fenofibrate Treatment in Patients with the Metabolic Syndrome: A Postprandial Study

de los autores

Cardona F, Guardiola M, Tinahones FJ y colaboradores

integrantes del

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Universitat Rovira i Virgili, Reus y otros centros participantes; España

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Atherosclerosis

206(1):148-152, Sep 2009

Los portadores del alelo -1131C del gen APOA5 tienen los niveles más altos de triglicéridos en plasma, en ayunas y a las 3 y 4 horas de la ingesta de una comida rica en grasas. Este polimorfismo también es responsable de la respuesta al fenofibrato.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es la agrupación de diversos factores de riesgo que confieren un aumento de la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares. Habitualmente, este síndrome incluye la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la intolerancia a la glucosa. La hipertrigliceridemia es un trastorno característico del SM y consecuencia directa de la acumulación visceral de tejido adiposo. La circunferencia de la cintura es el mejor marcador de este trastorno. El mayor flujo de los ácidos grasos libres desde los depósitos viscerales al hígado estimula la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos y en apolipoproteína (Apo) B. El aumento de los triglicéridos, mediante la proteína transportadora de ésteres de colesterol induce un descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y modificaciones de las partículas de baja densidad que las tornan más aterogénicas. Las alteraciones mencionadas se observan en ayunas y luego de la ingesta.

La hipertrigliceridemia representa un factor independiente de riesgo de enfermedad coronaria; es por ello que la comprensión del metabolismo de los triglicéridos es esencial. Cabe mencionar, añaden los expertos, que aunque algunos pacientes con SM tienen hipertrigliceridemia moderada y fácilmente controlable con cambios favorables en el estilo de vida, en otros casos el trastorno no es fácilmente modificable con estas medidas.

Los autores revelaron que la hiperlipidemia posprandial se asocia con un polimorfismo genético relacionado con el metabolismo de los triglicéridos. Numerosos trabajos mostraron que el gen APOA5 es uno de los determinantes genéticos más importantes en la modulación de los niveles plasmáticos de los triglicéridos. Los estudios en modelos animales sugirieron una correlación inversa entre la expresión del APOA5 y la concentración plasmática de los triglicéridos. Por su parte, las investigaciones de polimorfismos genéticos en diversas poblaciones revelaron una fuerte asociación entre las variables comunes y la hipertrigliceridemia. Aunque todavía no se conoce con precisión el mecanismo de acción del APOA5, algunos estudios previos sugieren que ejercería un papel importante en la regulación de la síntesis y de la secreción hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Los fibratos representan la mejor estrategia farmacológica para reducir la concentración plasmática de triglicéridos. Estos agentes también elevan los niveles del HDLc. Los fibratos, señalan los expertos, estimulan directamente los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas α (PPAR- α), un integrante de la familia de los receptores nucleares activados por los ácidos grasos. Debido a que el APOA5 es un gen fundamental en la regulación de la síntesis e hidrólisis de las VLDL y es el blanco principal de los fibratos, los autores analizaron la hipótesis de que las variabilidades en la región promotora del gen APOA5 podrían influir en la respuesta a los fibratos, en ayunas y en estado posprandial.

Materiales y métodos

El estudio abarcó 50 pacientes con SM (definido según los criterios del *Adult Treatment Panel III*) e hipertrigliceridemia; sin embargo, los sujetos presentaban una respuesta normal a la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa. Los pacientes interrumpieron la medicación hipolipemiente al menos 2 meses antes del estudio; la influencia del polimorfismo del nucleótido único -1131T>C del APOA5 sobre la respuesta posprandial se valoró luego de la ingesta de una comida rica en grasas. Un subgrupo de 36 pacientes recibió 160 mg diarios de fenofibrato durante 3 meses; la respuesta al tratamiento en función del genotipo se determinó antes y después de la terapia.

La comida de prueba (un preparado comercial) consistió en 60 g de grasas: 12 g de grasas saturadas, 35.35 g de grasas no saturadas y 12.75 g de grasas poliinsaturadas. La cantidad de ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido behénico y ácido lignocérico fue mínima.

Se tomaron muestras de sangre antes y 3 y 4 horas después de la ingesta rica en grasas; en éstas se determinaron los niveles de glucemia, colesterol, triglicéridos, HDLc, insulina y de las ApoAI y ApoB. Se extrajo el ADN a partir de sangre entera; mediante reacción en cadena de la polimerasa y restricción enzimática se amplificó y se determinó el polimorfismo -1131T>C del gen APOA5.

Las variables bioquímicas entre los genotipos se compararon con una prueba ANOVA. Las modificaciones asociadas con el tratamiento se analizaron con la prueba de Wilcoxon, según la presencia o la ausencia del alelo C.

Resultados

Treinta y seis de los 50 participantes fueron homocigotas para el alelo común (TT), 12 eran heterocigotas (TC) y los 2 restantes, homocigotas para el alelo infrecuente (CC). Por ende, la frecuencia del alelo C fue del 16%. Los portadores del alelo C se analizaron conjuntamente, de manera tal que la totalidad de la muestra se dividió en dos grupos según el genotipo *APOA5*: tipo salvaje y portadores del alelo C (TC/CC). Los dos grupos fueron similares en relación con la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura. No se comprobaron modificaciones en los valores del modelo de homeostasis (HOMA-IR y HOMA-IS), en el IMC o en los niveles de insulina después del tratamiento con fenofibrato.

En comparación con los sujetos no portadores del alelo C, los portadores presentaron niveles significativamente más altos de triglicéridos en forma basal (54.87%), a las 3 horas (61.08%) y a las 4 horas (68.35%) de la ingesta. El genotipo *APOA5* no afectó otros parámetros lipídicos.

Un subgrupo de 36 pacientes recibió tratamiento con fenofibrato durante 3 meses con la finalidad de reducir la concentración de los triglicéridos (22 eran TT y 14 tenían un genotipo TC o CC). Los dos grupos fueron homogéneos en relación con la edad, la distribución por sexo, el IMC y la circunferencia de la cintura. Los portadores del alelo -1131C tuvieron mejor respuesta al tratamiento con fenofibrato (descenso en la concentración basal de los triglicéridos del 40.33%; $p = 0.018$, del 37.64% a las 3 horas de la ingesta; $p = 0.028$ y del 42.58% a las 4 horas; $p = 0.018$) respecto de los sujetos no portadores del alelo C (30.91% al inicio; $p < 0.001$; 26.61% a las 3 horas, $p = 0.005$ y 22.95% a las 4 horas, $p = 0.033$). Los cambios no se atribuyeron a ninguna modificación en el IMC.

Discusión

Los resultados de este estudio confirman la influencia del polimorfismo del gen *APOA5* -1131T>C en la respuesta a la ingesta rica en grasas en los pacientes con SM, tratados con fenofibrato duran-

te 3 meses. Después del tratamiento, los sujetos con el alelo C tuvieron niveles más favorables de triglicéridos, antes y después de la ingesta de grasas, respecto de aquellos no portadores de ese alelo. Dos estudios previos describieron una interacción entre el polimorfismo del gen *APOA5* y la concentración de los triglicéridos en plasma. El polimorfismo del -1131T>C se ha asociado con un nivel más alto de triglicéridos y es posible que esté relacionado con la aparición del SM, ya que los pacientes portadores del alelo C tuvieron la concentración más elevada de triglicéridos.

Es sabido que la combinación de ciertos haplotipos se acompaña de niveles más altos de triglicéridos. Posiblemente el polimorfismo -131T>C, ubicado cerca del área de regulación del gen, sea capaz de responder al tratamiento con el fenofibrato, un agonista de los receptores nucleares. El gen tiene un elemento de respuesta al PPAR- α y sería el responsable de la respuesta al ácido fenofibrato, el tratamiento más eficaz para descender la concentración plasmática de los triglicéridos. Por su parte, el *APOA5* controla la lipoproteína lipasa que modula la hipertrigliceridemia posprandial en los pacientes tratados con fenofibrato o sin éste.

En esta investigación, los pacientes con el alelo C presentaron mayor respuesta al tratamiento; otros estudios, en cambio, no encontraron los mismos resultados.

La hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular y representa el trastorno lipídico más común en los sujetos con SM, presente en hasta el 25% de los habitantes de los países desarrollados. Existe una fuerte correlación entre los triglicéridos y la circunferencia de la cintura. A pesar de la gran variabilidad de un individuo a otro, el *APOA5* es el principal determinante de la concentración plasmática de triglicéridos; su transcripción está regulada por los PPAR- α , un receptor nuclear que es activado por los fibratos.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que en los pacientes con SM, la presencia del polimorfismo -1131T>C en la región promotora del gen de la ApoA5 podría ser de utilidad para determinar el esquema terapéutico en estos pacientes.

La Terapia con Metformina y Fenofibrato en la Diabetes Tipo 2 Induce Cambios más Importantes en los Marcadores de Riesgo Cardiovascular

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Pleiotropic Action of Short-Term Metformin and Fenofibrate Treatment, Combined with Lifestyle Intervention, in Type 2 Diabetic Patients with Mixed Dyslipidemia

de los autores

Pruski M, Krysiak R, Okopien B

integrantes de la

Medical University of Silesia, Katowice, Polonia

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

Diabetes Care

32(8):1421-1424, Ago 2009

El fenofibrato, especialmente en combinación con metformina, es más eficaz que la monoterapia con esta última y las intervenciones no farmacológicas para reducir la inflamación sistémica y los trastornos de la hemostasia, en los pacientes con diabetes tipo 2 y dislipidemia mixta.

Introducción

En los pacientes con dislipidemia o con trastornos en el metabolismo de la glucosa, el tratamiento con los activadores del receptor activado por el proliferados de los peroxisomas (PPAR- α) –fibratos– se asocia con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitrombóticos que no tienen que ver con la acción hipolipemiente. Estos fármacos también mejoran la función endotelial.

La metformina es un hipoglucemiante oral cuyo uso se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular, independientemente del control de la glucemia. En opinión de los autores, no se dispone de estudios específicos que comparen las acciones de la metformina y de los fibratos, objetivo de este trabajo. Además, evaluaron si la combinación de ambos fármacos se asocia con un beneficio adicional en relación con la terapia con cada uno de los agentes por separado.

Diseño de la investigación y métodos

Se estudiaron pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 (glucemia en ayunas de por lo menos 126 mg/dl o concentración de glucosa a las 2 horas de la sobrecarga de por lo menos 200 mg/dl), sin tratamiento previo y con dislipidemia mixta (niveles de colesterol total en plasma por encima de los 200 mg/dl, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [LDLc] de más de 130 mg/dl y de triglicéridos mayor de 150 mg/dl).

Los 128 participantes fueron instruidos en relación con las modificaciones favorables en el estilo de vida: reducción del peso del 7% o más en caso de necesidad; consumo total de grasas por debajo del 30% de la ingesta energética total, consumo de menos de 7% de grasas saturadas, ingesta de menos de 200 mg diarios de colesterol, aumento del consumo de fibras a 15 g por 1 000 kcal y actividad física moderada a intensa, al menos 30 minutos por día.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a metformina en dosis de 850 mg (n = 66) o placebo (n = 62), dos veces por día durante 60 días. Después de los primeros 30 días de tratamiento, fueron asignados al agregado de 267 mg por día de fenofibrato o de placebo. Los grupos de metformina más fenofibrato (n = 33), metformina más placebo (n = 33), placebo más fenofibrato (n = 31) y placebo más placebo (n = 31) continuaron con este esquema du-

rante otros 30 días. Todos los grupos de tratamiento se compararon con dos grupos pareados en edad, sexo y peso: pacientes con diabetes tipo 2 y dislipidemia mixta (n = 32) y sujetos con valores normales de glucemia y de lípidos (n = 32). Estos participantes recibieron información relacionada con los beneficios de una dieta saludable y de otros hábitos de vida favorables, pero no fueron tratados con ningún agente farmacológico.

Al inicio y a los 30 y 60 días se tomaron muestras de sangre para la determinación de las fracciones de lípidos, glucosa, insulina, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), índice de homeostasis (HOMA) y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). También se evaluó la liberación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y de la interleucina 1 β (IL-1 β) en los monocitos.

Resultados

Al inicio, las características clínicas de los pacientes de cada grupo fueron semejantes. La presencia de diabetes y de dislipidemia se asoció con una concentración plasmática más alta de PCRas, de fibrinógeno y de PAI-1; asimismo, se constató un aumento de la liberación de las dos citoquinas analizadas.

Ciento ochenta y ocho sujetos completaron la investigación; no se constataron efectos adversos asociados con el tratamiento.

La administración de fenofibrato –solo o agregado a la metformina– se asoció con la mejoría de la dislipidemia. La metformina y las modificaciones en el estilo de vida se acompañaron de una mejoría sustancial de la glucemia y del metabolismo de los lípidos. La combinación de metformina más fenofibrato fue superior en eficacia a la indicación de placebo más placebo en términos de la glucemia en ayunas, índice HOMA, HbA_{1c}, colesterol total, LDLc y HDLc, triglicéridos, PCRas, fibrinógeno, PAI-1 y de la liberación de citoquinas por los monocitos; al tratamiento con metformina más placebo en relación con el HOMA, colesterol total, HDLc y LDLc, triglicéridos, fibrinógeno, PAI-1 y con la liberación de citoquinas, y superior a la combinación de placebo más fenofibrato en la mejoría de la glucemia, del índice HOMA, los niveles de la HbA_{1c}, de los triglicéridos, del fibrinógeno y de la liberación del TNF- α .

La combinación de fenofibrato más placebo fue superior a la indicación de placebo más placebo en reducir el colesterol total y el LDLc, en términos del HOMA, de la PCRas, del fibrinógeno, del PAI-1 y de la liberación de TNF- α y de IL-1 β ; al tratamiento con metformina más placebo en la disminución del colesterol total, del LDLc, del fibrinógeno, del PAI-1 y de la producción de ambas citoquinas, pero inferior respecto del último grupo en términos de la reducción de la glucemia en ayunas, del HOMA y de la concentración de la HbA_{1c}.

La administración de metformina más placebo fue más eficaz que el placebo más placebo en las modificaciones de la glucemia en ayunas, del HOMA, de la concentración de la HbA_{1c} y de la liberación del TNF- α .

Al inicio del estudio se constató una leve correlación entre los niveles de la PCRas y la liberación de citoquinas; entre el índice HOMA y la PCRas, el fibrinógeno y el PAI-1, y entre el HOMA y la liberación de citoquinas (valores de r entre 0.42 y 0.51; $p < 0.001$). Los cambios inducidos por el tratamiento en los niveles de la PCRas se correlacionaron débilmente con las modificaciones en la liberación del TNF- α y de la IL-1 β (valores de r de 0.45 a 0.59; $p < 0.001$). No se registraron otras correlaciones de importancia antes y después del tratamiento.

Conclusiones

Los resultados de este estudio prospectivo indican que el fenofibrato se asocia con efectos más importantes sobre la inflamación

sistémica, la hemostasia y la función de los monocitos que la metformina y las intervenciones no farmacológicas. Los múltiples efectos del fenofibrato –independientes de los lípidos y no relacionados con la mejoría en la sensibilidad a la insulina– podrían contribuir a la acción beneficiosa de los activadores de PPAR- α en la reducción del riesgo cardiovascular que se constató en algunas investigaciones. La menor actividad de la metformina podría obedecer, al menos en parte, a que todos los participantes incorporaron modificaciones saludables en el estilo de vida. De hecho, los sujetos que recibieron placebo y que adoptaron los cambios generales recomendados presentaron efectos más marcados en la glucemia, el HOMA, la HbA_{1c} y los triglicéridos en comparación con los individuos asignados al placebo y que no incorporaron las modificaciones no farmacológicas recomendadas. Los cambios en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, en la inflamación leve, en la hemostasia y en la función de los monocitos fueron más marcados en los pacientes que recibieron los dos agentes. Si se tiene en cuenta que los marcadores analizados representan factores de riesgo cardiovascular, los resultados de esta investigación sugieren que el tratamiento con metformina y fibratos podría ser particularmente beneficioso en los pacientes con dislipidemia diabética. Esta combinación farmacológica también sería una alternativa válida para los pacientes en los que está contraindicado el tratamiento con estatinas y en aquellos que presentan efectos adversos asociados con estos agentes, concluyen los expertos.

Papel de la Combinación de Fenofibrato y Simvastatina en los Pacientes con Diabetes Tipo 2

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Fenofibrate, Simvastatin and their Combination in the Management of Dyslipidaemia in Type 2 Diabetic Patients

de los autores

Derosa G, Maffioli P, Cicero AF y colaboradores

integrantes de la

University of Pavia, Pavia; University of Bologna, Bologna; Italia

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Current Medical Research and Opinion

25(8):1973-1983, Ago 2009

La combinación de fenofibrato y simvastatina en los pacientes con diabetes tipo 2 es bien tolerada y demostró una mejoría de los parámetros lipídicos, protrombóticos e inflamatorios superior a la lograda con cualquiera de los dos agentes en forma separada.

Introducción

Las tasas de mortalidad cardiovascular son similares en los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) y aquellos con enfermedad cardiovascular. En ambos casos se recomienda reducir los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) entre un 30% y 40%, hasta < 100 mg/dl mediante modificaciones del estilo de vida y tratamiento farmacológico. También se aconseja aumentar los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y disminuir los de triglicéridos (TG).

Las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) representan la primera línea de tratamiento en estos casos, pero casi siempre se requiere la combinación con fibratos en las personas con DBT2. Un metanálisis reciente señaló que, en esta población, las estatinas se relacionan con una reducción de 21% de eventos cardiovasculares mayores, 22% de infartos de miocardio o muerte por enfermedad coronaria, 25% de revascularizaciones coronarias y 21% de accidentes cerebrovasculares; a los 5 años, de cada 1 000 pacientes tratados con estatinas se registraron 42 casos menos de eventos vasculares mayores.

Los fibratos no reducen significativamente los niveles de LDLc pero sí los de TG, elevan los de HDLc y no interfieren en el metabolismo de la glucosa, a diferencia de la niacina. Algunos informes los asocian con una disminución de la frecuencia de retinopatía diabética con requerimiento de terapia con láser. Asimismo, hay estudios que señalan una reducción de eventos cardiovasculares en relación con su uso a largo plazo, un efecto sobre diversos factores de la coagulación y los niveles de proteína C reactiva.

Desde un punto de vista farmacológico, la combinación de estatinas y fibratos sería más eficaz para reducir el riesgo residual de eventos cardiovasculares en pacientes con DBT2 tratados con cualquiera de los dos como monoterapia, dados sus diferentes mecanismos de acción. Las estatinas disminuyen los niveles de colesterol intrahepatocitario y promueven la expresión de los receptores de superficie para apolipoproteína (Apo) B y E, lo que reduce los niveles de LDLc circulante. Los fibratos activan el receptor nuclear activado por el proliferador de los peroxisomas α , lo que afecta la expresión de más de 50 genes. La combinación de ambos agentes está limitada por el temor a eventos adversos graves, como la rabdomiólisis masiva.

Los autores de este trabajo se propusieron evaluar la eficacia y tolerabilidad del fenofibrato, la simvastatina y su combinación para la prevención de trastornos cardiovasculares en pacientes italianos con DBT2.

Materiales y métodos

Este estudio, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego se llevó a cabo en 2 centros universitarios de atención médica en Italia (Pavia y Bologna). Los participantes fueron sometidos a una dieta con un déficit de aproximadamente 600 kcal diarias de acuerdo con las recomendaciones de la *American Heart Association*, con 30% de grasas saturadas (< 7% de la energía) y < 1% de grasas trans y un contenido máximo de colesterol de 300 mg/día. Se les indicó, además, realizar caminatas enérgicas de 20 a 30 minutos 3 a 5 veces por semana. Fueron asignados a recibir 145 mg/día de fenofibrato (F) o 40 mg/día de simvastatina (S) o ambos (F + S) durante 12 meses. La tolerabilidad se evaluó en cada visita mediante el interrogatorio y el examen clínico.

Se incluyeron pacientes de raza blanca \geq 18 años (119 hombres y 122 mujeres) con DBT2 (definida por los criterios de la *American Diabetes Association*) de al menos 6 meses de evolución y dislipidemia combinada (definida por los criterios del *International Lipid Information Bureau*) que no hubieran recibido hipolipemiantes con anterioridad.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de trastornos genéticos que afectaran el metabolismo lipídico (por ejemplo, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia de tipo III, deficiencia de lipoproteinlipasa); antecedentes de microalbuminuria o síndrome nefrótico, alteraciones de la función hepática (definidas por niveles de aminotransferasas o γ glutamil transpeptidasa [γ GT] mayores que el límite superior normal), alteraciones de la función renal (definidas por niveles de creatinina mayores del límite superior normal), toxicidad muscular o valores de creatinfosfoquinasa (CPK) de más de 2 veces el límite superior normal; trastornos tiroideos, endocrinológicos o metabólicos; antecedentes de alcoholismo o drogadicción; enfermedades neoplásicas o autoinmunitarias; trastornos mentales; consumo de otra medicación que altere el metabolismo lipídico; participación simultánea en otros estudios clínicos; hipersensibilidad a las estatinas o los fibratos, tratamiento con hi-

polipemiantes o anticoagulantes y fármacos asociados con rhabdomiólisis al combinarse con estatinas o fibratos, uso de fármacos con efectos sobre los lípidos, esteroides (salvo los tópicos o la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica), ciclosporina A, eritromicina, ketoconazol; enfermedad cardiovascular grave (clase funcional I-IV de la *New York Heart Association*, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio) o cerebrovascular en los 6 meses previos.

Al inicio se realizaron historia clínica, examen físico, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, cálculo del índice de masa corporal (IMC), determinaciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucemia en ayunas (GA), glucemia posprandial (GP), insulinemia en ayunas (IA), perfil lipídico, lipoproteínas como ApoA-1, ApoB y lipoproteína (a) (Lp[a]); factores protrombóticos e inflamatorios como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), homocisteína (Hct), fibrinógeno (Fg) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas).

Las variables principales de eficacia fueron los cambios en el perfil lipídico, las lipoproteínas y Lp(a). Las determinaciones se repitieron a los 6 y los 12 meses. Los controles de seguridad incluyeron examen físico, signos vitales, ECG, eventos adversos y análisis de laboratorio. Las funciones hepática, renal y muscular se evaluaron mediante la determinación de transaminasas, γ GT, fosfatasa alcalina, creatinina, depuración de creatinina y CPK.

Se realizó un análisis por intención de tratar. Los resultados se expresan como promedio \pm desviación estándar y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 241 pacientes sin diferencias iniciales entre los tres grupos.

Perfil lipídico y lipoproteínas

A los 6 meses se observó un descenso significativo en los niveles de colesterol total (CT) en los pacientes tratados con S ($p < 0.05$) y F + S ($p < 0.01$). A los 12 meses, los tres grupos mostraban descensos respecto del inicio ($p < 0.05$ con F, $p < 0.01$ con S y $p < 0.001$ con F + S), con los niveles más bajos en aquellos tratados con F + S ($p < 0.05$).

Los niveles de LDLc se redujeron significativamente a los 6 meses en los pacientes tratados con monoterapia con S ($p < 0.05$) y con terapia combinada de F + S ($p < 0.01$). A los 12 meses, el descenso fue significativo en los tres grupos ($p < 0.05$ con F, $p < 0.01$ con S y $p < 0.001$ con F + S), con los niveles más bajos en aquellos que recibieron la combinación de F + S ($p < 0.01$).

Hubo aumentos significativos de HDLc a los 6 meses entre los pacientes asignados a F ($p < 0.05$) y F + S ($p < 0.01$). Ese aumento se observó en los tres grupos a los 12 meses ($p < 0.01$ con F, $p < 0.05$ con S y $p < 0.001$ con F + S), con los niveles más altos en el grupo de F + S ($p < 0.05$).

Los niveles de TG descendieron significativamente a los 6 meses en los sujetos tratados con F ($p < 0.05$) y F + S ($p < 0.05$). A los 12 meses, el descenso estuvo presente en los tres grupos ($p < 0.01$ con F, $p < 0.05$ con S y $p < 0.001$ con F + S), con los niveles más bajos en el grupo de terapia combinada con F + S.

Los niveles de ApoA-1 y ApoB no mostraron cambios a los 6 meses, pero a los 12 meses aumentaron los de ApoA-1 en los pacientes tratados con F + S y disminuyeron los de ApoB en los tres grupos. Los valores de Lp(a) no se modificaron en ningún caso.

Parámetros de coagulación y fibrinólisis

Los niveles de PAI-1 no variaron a los 6 meses, pero descendieron significativamente a los 12 meses en los pacientes tratados con S ($p < 0.05$) y F + S ($p < 0.01$), con niveles más bajos en estos últimos ($p < 0.05$). Respecto del Fg, se redujeron de manera significativa a los 12 meses en el grupo de F + S ($p < 0.05$), en tanto que los de PCRas disminuyeron a los 6 meses sólo en los tratados con F + S ($p < 0.05$) y, a los 12 meses, en los grupos de S ($p < 0.05$) y F + S ($p < 0.01$), con los valores más bajos en este último. Los valores de Hct no sufrieron variaciones.

Control glucémico

Los valores de HbA_{1c} no variaron a los 6 meses; a los 12, descendieron en los grupos tratados con F y F + S ($p < 0.05$ en ambos). Los niveles de GA, GP e IA no se modificaron en ningún grupo.

Parámetro antropométrico

El IMC no sufrió variaciones en ningún grupo.

Parámetros de seguridad

No se observaron cambios en los parámetros evaluados a los 6 y a los 12 meses en ningún grupo.

Discusión

Este estudio aleatorizado y a doble ciego en pacientes con DBT2 demostró que el tratamiento a largo plazo con F + S mejora significativamente varios parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular: LDLc -40.4%, HDLc +25.4%, TG -38.85%, ApoB -28.7%, ApoA-1 +9.4%, PAI-1 -41.8%, Fg -11.9% y PCRas -39.1%. Los marcadores de seguridad no mostraron modificaciones.

Estos resultados coinciden con los de otros trabajos, como el SAFARI (evaluó la combinación de F + S en pacientes con hiperlipidemia combinada y halló mejoría de todos los parámetros analizados) y el FIELD, en el que el F demostró mayor eficacia para corregir los parámetros lipídicos (CT, LDLc, TG, ApoB, HDLc, ApoA-1 y A-2) que en el trabajo aquí presentado. La diferencia podría explicarse por el mayor tamaño de la población estudiada en el FIELD, su carácter multinacional y un mejor control glucémico y lipídico inicial de los participantes.

Los autores sostienen que sus hallazgos respaldan que aún con el uso de estatinas persiste un riesgo cardiovascular residual relacionado con los niveles de HDLc y TG, que podría controlarse con el agregado de F. Se menciona el estudio *Treating New Targets*, que señala el HDLc como un factor predictivo de eventos cardiovasculares mayores. Las variaciones en los marcadores protrombóticos e inflamatorios (PAI-1, Fg y PCRas) apuntarían a un efecto cardioprotector independiente del efecto hipolipemiante.

Como limitaciones del trabajo reconocen lo reducido de la muestra analizada, la falta de una evaluación más avanzada de parámetros lipídicos (aunque esto ya fue realizado por otros autores) y la falta de inclusión de pacientes con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia, por lo que las respuestas a la estatina y al fibrato podrían verse atenuadas.

Conclusiones

La combinación de F + S es más eficaz para corregir varios parámetros lipídicos y protrombóticos y es bien tolerada en pacientes con DBT2. Igualmente, deben tenerse en cuenta las limitaciones mencionadas por los autores.

Beneficios del Uso de Fibratos en las Complicaciones Microvasculares de la Diabetes: Resultados del Estudio FIELD

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIC en base al artículo

Fibrates and Microvascular Complications in Diabetes - Insight from the FIELD Study

de los autores

Ansquer J, Foucher C, Aubonnet P, Le Malicot K

Daix, Francia; Hannover, Alemania

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

Current Pharmaceutical Design

15(5):537-552, Feb 2009

Los fibratos reducirían la frecuencia de complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos, como retinopatía y nefropatía, aunque sus efectos sobre la neuropatía son discutibles.

Introducción

Varios estudios señalaron los beneficios de los fibratos a nivel cardiovascular, entre ellos, el descenso moderado de los niveles de colesterol total (CT) y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), la reducción sustancial de las concentraciones de triglicéridos (TG) y el aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Estos efectos serían más notables en personas con niveles iniciales bajos de HDLc y altos de TG, propios de la diabetes tipo 2 (DBT2).

Los trabajos con gemfibrozil demostraron sus efectos sobre las complicaciones macrovasculares de la DBT2, aunque se sabe menos acerca de sus efectos sobre las manifestaciones microvasculares. El estudio *Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes* (FIELD), que incluyó 9 795 participantes con DBT2, señaló una reducción significativa del 30% ($p = 0.0003$) en la necesidad de tratamiento con láser en los pacientes con retinopatía, conocida o no, luego de 5 años de recibir fenofibrato. También se demostró un descenso significativo en la cantidad de tratamientos iniciales con láser contra el edema macular (-31%, $p = 0.002$) y la retinopatía proliferativa (-30%, $p = 0.015$). La reducción observada en aquellos sin antecedentes de retinopatía para el primer tratamiento fue del 39% (de 2.8% a 1.7%, $p = 0.0008$) y para cualquier tratamiento con láser, del 49% ($p = 0.0002$). También se observó una menor progresión de la albuminuria ($p = 0.002$) y menor riesgo de amputaciones no traumáticas. Estos resultados, junto con otros, señalan que los fibratos, especialmente el fenofibrato, pueden proteger a los pacientes con DBT2 de las complicaciones más graves de la enfermedad.

Los autores de este trabajo revisaron los efectos microvasculares de los fibratos a partir de los resultados del estudio FIELD y resumieron los posibles mecanismos involucrados.

Los fibratos como clase farmacológica

La indicación actual de los fibratos es la hipertrigliceridemia, si bien también se usan contra la hiperlipidemia combinada, la dislipoproteinemia de tipo III y las alteraciones lipídicas asociadas con la DBT2 y la obesidad, solos o combinados con otros hipolipemiantes.

Acciones farmacológicas de los fibratos

Los fibratos actúan mediante la unión al receptor nuclear activador por el proliferador de los peroxisomas α (PPAR- α) que, una vez activado, promueve la reducción de los niveles de TG resultantes de la betaoxidación aumentada de ácidos grasos libres en el hígado; el

aumento en la expresión de la lipoproteinlipasa y apolipoproteína (Apo) A-V y disminución en la de la ApoC-III; el incremento de los niveles de HDLc y en la expresión de ApoA1 y A-II; y la reducción de las concentraciones de LDLc en la hiperlipidemia combinada.

Eficacia clínica de los fibratos

Diversos trabajos demostraron los beneficios de los fibratos sobre el perfil lipídico, como el *Helsinki Heart Study*, el *Saint Mary's Ealing Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention* y el *Bezafibrate Infarction Prevention*. Otros estudios también señalan su capacidad de reducir la reactividad vascular, la resistencia a la insulina, la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca.

Efectos pleiotrópicos

Los efectos pleiotrópicos de los fibratos sobre la pared arterial influyen favorablemente en la inflamación y la trombogénesis al reducir la producción de sustancias proinflamatorias y la expresión de proteínas inflamatorias de fase aguda. También ejercen efectos antioxidantes y reducen los niveles de ácido úrico.

Complicaciones macrovasculares y microvasculares en la DBT2

La DBT2 es una enfermedad crónica de frecuencia creciente en el mundo y es una de las principales causas de morbimortalidad prematura. Las complicaciones macrovasculares (enfermedad cerebrovascular, isquemia miocárdica, enfermedad arterial periférica) son las principales causas de morbimortalidad en la DBT2, mientras que las microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) lo son en la DBT1. Estas últimas incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Complicaciones microvasculares

Retinopatía diabética. La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera y discapacidad visual en los países desarrollados, y afecta a 1 de cada 4 pacientes. Los signos iniciales de la RD preproliferativa son la presencia de microaneurismas y hemorragias retinianas en forma de manchas. En el caso de la RD proliferativa, aumentan la cantidad y el tamaño de las hemorragias y pueden aparecer exudados algodonosos e isquemia. La progresión a la RD proliferativa se caracteriza por mayor permeabilidad vascular, oclusión vascular y desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en la retina y la parte posterior del vítreo.

Nefropatía diabética. La nefropatía diabética (ND) afecta a un 40% de los pacientes con DBT y es la principal causa de insuficiencia renal terminal; su primera manifestación es la microalbuminuria. En el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS)*, ésta se presentó en el 25% de los pacientes con DBT2; 5.3% de ellos progresaron a macroalbuminuria y 0.8% tuvieron niveles elevados de creatinina o requirieron tratamiento sustitutivo renal dentro de los 10 años de diagnóstico de la DBT. Otros estudios señalan que tanto la función renal deteriorada como la albuminuria serían indicadores independientes de eventos cardiovasculares y mortalidad en esta población.

Neuropatía periférica o autonómica

La neuropatía periférica o autonómica es una causa importante de morbimortalidad prematura. Tiene una frecuencia de 20%, con un costo anual para el sistema de salud de entre 4.6 y 13.7 millones de dólares en los EE.UU. Provoca pérdida sensorial, con riesgo de ulceración del pie, aun ante traumas mínimos. La neuropatía motora y sensorial puede generar cambios estructurales, como dedos en martillo, dedos en garra, prominencia de las cabezas de los metatarsianos y artropatía de Charcot. La neuropatía diabética autonómica produce anhidrosis y alteraciones de la circulación superficial y es la principal causa de amputaciones no traumáticas, más frecuentes en los pacientes con complicaciones macrovasculares, retinianas o renales.

Factores de riesgo para la aparición de complicaciones microvasculares

Los principales factores de riesgo de complicaciones microvasculares son la hiperglucemia, la duración de la enfermedad y la hipertensión. El estudio UKPDS, entre otros, subraya la importancia del adecuado control glucémico para reducir la frecuencia de estas complicaciones, aunque los resultados del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* generaron debate en este sentido, ya que al plantear como objetivo una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 6% se observó un aumento de la mortalidad sin reducir el riesgo de eventos. Los efectos sobre la visión se analizan en el estudio ACCORD-EYE, actualmente en marcha.

Otros factores de riesgo modificables son el perfil lipídico, los niveles de homocisteína y sus derivados y de los productos de glucosilación avanzados y, según algunos estudios, el síndrome metabólico.

El tratamiento de la dislipidemia puede evitar las complicaciones microvasculares

Diversos estudios señalan que la dislipidemia cumple un papel en la aparición de la enfermedad microvascular diabética, especialmente en los exudados duros retinianos y la maculopatía. En otros trabajos también se menciona la viscosidad sanguínea como un factor asociado con la aparición y progresión de la RD.

Los niveles elevados de TG se relacionarían con la aparición de ND. Otros trabajos en pacientes con DBT2 también la relacionan con los niveles de CT, de HbA_{1c} y de los valores promedio de PA.

Todos estos datos sugieren que el tratamiento de la dislipidemia aterogénica ayudaría a reducir el riesgo de complicaciones microvasculares.

Efectos de los fibratos sobre los riesgos microvasculares **Efectos beneficiosos de los fibratos sobre los exudados duros**

Los primeros estudios con fibratos señalaron efectos beneficiosos sobre los exudados duros retinianos y maculares, aun con dosis bajas. En el caso del fenofibrato, hubo regresión de los exudados duros en pacientes con RD exudativa.

Las limitaciones de estos trabajos son la escasa cantidad de pacientes incluidos y el corto tiempo de tratamiento, superadas en el estudio FIELD, en el que luego de 5 años de tratamiento con fenofibrato se observó una reducción significativa en la necesidad de terapia con láser en los casos de RD sin mejoría de los exudados duros.

Los fibratos evitan la progresión de la albuminuria

Diversos estudios anteriores sugieren que los fibratos pueden evitar la progresión de la albuminuria pese a los aumentos observados en los niveles de creatinina al inicio del tratamiento. Uno de ellos fue el DAIS, en el cual estos hallazgos no se modificaron luego de los ajustes por tabaquismo, valores de HbA_{1c} , glucemia y PA. Tampoco se informaron cambios significativos en relación con las modificaciones en el índice de masa corporal, PA, HbA_{1c} , niveles de TG y creatinina luego de la administración del fenofibrato.

Las pruebas del efecto beneficioso de los fibratos sobre la neuropatía periférica son inconsistentes

Las reducciones señaladas en relación con el riesgo de ND y retinopatía no son tan concluyentes en el caso de la neuropatía periférica. El estudio FIELD señaló una reducción de amputaciones distales debida, tal vez en parte, a la neuropatía periférica.

Efectos del fenofibrato sobre las complicaciones microvasculares: lecciones del estudio FIELD

Estudio FIELD: el mayor estudio con fenofibrato que incluyó desenlaces microvasculares predeterminados

El estudio FIELD se diseñó para evaluar el efecto del fenofibrato sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con DBT2 de alto riesgo. Se llevó a cabo en 663 centros de Australia, Nueva Zelanda y Finlandia, con 9 795 pacientes con DBT2 de entre 50 y 75 años, que fueron asignados a recibir 200 mg de fenofibrato o placebo. Los participantes tenían niveles iniciales de CT de entre 3 y 6.5 mmol/l (115-250 mg/dl) y una relación TG/HDLc ≥ 4 o niveles de TG de entre 1 y 5 mmol/l (89-445 mg/dl), sin indicaciones definidas de tratamiento hipolipemiente.

Los criterios de exclusión fueron deterioro de la función renal (creatinina > 130 $\mu\text{mol/l}$), enfermedad hepática conocida o vesicular sintomática y antecedentes de algún evento cardiovascular en los 3 meses previos. Se programaron visitas de control cada 4 a 6 meses, con un período de seguimiento aproximado de 5 años. El criterio de valoración principal fue la aparición de eventos coronarios (muerte por ECV o infarto de miocardio no mortal). Los secundarios fueron los eventos cardiovasculares mayores (eventos coronarios, accidente cerebrovascular [ACV] y otras muertes cardiovasculares combinadas), todos los eventos cardiovasculares (eventos cardiovasculares mayores más revascularización coronaria o carotídea), muertes por ECV, total de muertes por ECV, ACV hemorrágicos y no hemorrágicos, revascularizaciones coronarias y periféricas, mortalidad por causas específicas no coronarias y mortalidad total. Los criterios terciarios fueron algunos eventos microvasculares, a saber: terapia con láser para retinopatía diabética, progresión de enfermedad renal (definida por cambios en los niveles de creatinina, albuminuria, aparición de insuficiencia renal terminal, trasplante renal, muerte por enfermedad renal o creatinina > 400 $\mu\text{mol/l}$) y amputaciones vasculares o neuropáticas.

Subestudio oftalmológico

En 22 de los centros se realizó un subestudio oftalmológico con fotografías retinianas seriadas. Los 1 021 participantes incluidos tenían 2 fotografías de ambos ojos sin indicios de retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa grave, edema macular o indica-

ción o antecedentes de terapia con láser. El objetivo principal fue evaluar los efectos del fenofibrato sobre la progresión del grado de retinopatía, definida como un aumento de al menos 2 grados de la escala EDTRS luego de al menos 2 años de seguimiento. Los criterios secundarios de valoración abarcaron la progresión de un grado, la aparición o progresión de edema macular, exudados duros y la necesidad de terapia con láser, vitrectomía, cataratas (incluso cirugía) y deterioro de la agudeza visual. Un criterio combinado incluyó cualquier progresión de 2 grados de retinopatía, edema macular nuevo o terapia con láser.

El tratamiento con fenofibrato redujo la necesidad de terapia con láser

El estudio FIELD indicó que el tratamiento con fenofibrato se asoció con una reducción del 30% en la necesidad de uno o más tratamientos con láser contra la retinopatía (de 5.2% a 3.6%; $p = 0.0003$). Hubo un descenso de 31% en el requerimiento de la primera terapia con láser para edema macular (de 3.4% a 2.4%; $p = 0.002$) y de 30% para retinopatía proliferativa (de 2.2 a 1.5%; $p = 0.015$). En los pacientes sin retinopatía previa, el riesgo de una primera terapia con láser se redujo un 39% (de 2.8 a 1.7%; $p = 0.0002$). En el subestudio oftalmológico, la progresión de 2 grados EDTRS, la aparición de edema macular clínicamente significativo y la necesidad de terapia con láser se redujo un 34% ($p = 0.022$). No hubo diferencias en la cantidad de pacientes con deterioro de la agudeza visual o en la aparición o progresión de exudados duros (nuevos exudados duros: 3.1% con fenofibrato y 3.5% con placebo). Los efectos se comprobaron pese al mayor uso de estatinas en el grupo con placebo.

La albuminuria mejoró significativamente luego de 5 años de tratamiento con fenofibrato

En el grupo placebo, 539 personas (11.7%) presentaron progresión de albuminuria normal a microalbuminuria o macroalbuminuria o de microalbuminuria a macroalbuminuria, frente a 466 del grupo tratado con fenofibrato (10.3%), mientras que 400 del grupo placebo y 462 del grupo de fenofibrato mejoraron, y el resto permaneció estable ($p = 0.002$). Requiritieron diálisis 21 pacientes en el grupo placebo y 16 en el grupo de fenofibrato.

Los niveles de creatinina entre los pacientes tratados con fenofibrato alcanzaron una meseta promedio de 10 a 12 $\mu\text{mol/l}$ por encima de los que recibieron placebo, con una media de 91 $\mu\text{mol/l}$ frente a 80 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$). Luego de suspender el tratamiento en 661 pacientes, sus niveles posteriores de creatinina fueron significativamente menores en aquellos tratados con fenofibrato respecto de los que recibieron placebo (media de creatinina de 77 $\mu\text{mol/l}$ frente a 79 $\mu\text{mol/l}$), lo que indica que el uso de fenofibrato no deteriora la función renal.

Características iniciales de los pacientes con complicaciones microvasculares

Los participantes del estudio FIELD tenían baja incidencia de enfermedad microvascular previa, alrededor del 20%; la más frecuente fue la neuropatía (14%). Se informó retinopatía previa en el 8% y nefropatía previa en el 3%. Los principales factores de riesgo se observaron especialmente en aquellos con macroalbuminuria, con mayores valores de PA sistólica (150 mm Hg en los que presentaban neuropatía), mayor índice de masa corporal (promedio de 31.7 kg/m^2) y perímetro de cintura (110.7 cm), mayor frecuencia de tabaquismo y antecedentes de retinopatía. Los pacientes que presentaban retinopatía tenían mayor duración de la DBT (11 años) y más antecedentes de neuropatía (38%). La HbA_{1c} estaba bien controlada en los distintos grupos, la medicación hipoglucemiante fue similar, con más

frecuencia de insulina en aquellos con retinopatía (20%). Los niveles de TG y homocisteína eran mayores.

Evaluación del nivel de HbA_{1c} y PA en los pacientes con complicaciones microvasculares

Si bien los mayores requerimientos de terapia con láser se dieron en los pacientes con mayores valores iniciales de glucemia o HbA_{1c} , éstos no se modificaron con el tratamiento con fenofibrato, como tampoco la PA sistólica, otro predictor de retinopatía, que fue mayor en los que requirieron terapia con láser. El fenofibrato redujo los valores de PA sistólica en ambos grupos.

Los sujetos que presentaron microalbuminuria a los 5 años de tratamiento (3.5 a 35 mg/mmol de creatinina) tenían valores iniciales mayores de HbA_{1c} (0.5% más que los que permanecieron con albuminuria normal) y mayor PA sistólica.

Mecanismos de acción de los fibratos que determinan sus efectos microvasculares

Los mecanismos de acción de los fibratos sobre la retinopatía y la nefropatía diabéticas no están totalmente aclarados. La vía de la inflamación parece desempeñar un papel importante en la retinopatía; la regulación positiva de la óxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa-2, ICAM-1, caspasa 1, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor nuclear κB , la mayor producción de óxido nítrico, prostaglandina E_2 , interleuquina (IL) 1 β y citoquinas, el aumento de la permeabilidad vascular y la leucostasis participan en la aparición de la RD.

Los fibratos, especialmente el fenofibrato, modulan la vía de la inflamación mediante la reducción de los factores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α , IL-6 e IL-1 β , elevados en el suero y el humor vítreo de los pacientes con retinopatía proliferativa. Además, regulan la supervivencia de las células endoteliales retinianas al evitar la muerte por apoptosis y estimular la expresión de VEGF, aumentan la producción de óxido nítrico y reducen la expresión de los genes de las moléculas de adhesión.

Otro mecanismo posible de protección frente a la retinopatía diabética es la inhibición de la producción de malondialdehído, un biomarcador de agresión oxidativa, elevada en los casos de DBT1 con retinopatía.

Los fibratos demostraron mantener niveles elevados de glutatión y disminuir la oxidación de éste en ratas con daño neurológico traumático, lo que podría desempeñar un papel en la prevención de la neuropatía o la retinopatía diabéticas.

Conclusiones

Los estudios de los efectos de los fibratos sobre las complicaciones microvasculares en la DBT se han referido especialmente al fenofibrato. Se desconoce si los efectos descritos pueden extrapolarse a otros integrantes de esta familia de fármacos. Tampoco están aclarados los mecanismos de la reducción de las manifestaciones oculares, o si éstos responden a la estimulación de los PPAR- α o a sus efectos pleiotrópicos. Los efectos mencionados pueden evitar la progresión de la albuminuria o, en algunos casos, ser curativos, como lo señala la rápida reducción de las terapias con láser en la retinopatía o la maculopatía, observada en los 2 primeros años del estudio FIELD.

Mucho menos se conoce acerca de los efectos sobre la neuropatía, salvo por pruebas indirectas relacionadas con la reducción de las amputaciones.

Los resultados del estudio FIELD sugieren que los fibratos, en especial el fenofibrato, pueden representar una terapia adecuada, junto con el control glucémico y de la PA, para evitar las consecuencias de la enfer-

medad microvascular en la DBT, a veces irreversibles luego de años de evolución. No se debe dejar de señalar que la población del estudio FIELD tenía controles adecuados de la DBT y la PA, con valores de HbA_{1c} de alrededor de 7% y de PA < 148/80 mm Hg a lo largo de 5 años, además de una corta duración de la DBT; en este contexto, las medidas terapéuticas adicionales tenían más posibilidades de ser eficaces.

Los autores comentan sobre la necesidad de efectuar estudios con mayor duración en pacientes con DBT1, más jóvenes, que presentan mayor riesgo de deterioro visual, nefropatía e insuficiencia renal crónica terminal pese a los controles adecuados de la DBT y la PA.

En la DBT2, las complicaciones macrovasculares continúan siendo el tema más importante, y no están necesariamente relacionadas con el control de la DBT.

El estudio ACCORD sobre los lípidos y la PA proveerá más información que respalde una intervención multifactorial para controlar las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Especialmente en relación con los lípidos se podrá confirmar si los efectos microvasculares de los fibratos sobre la retinopatía y la albuminuria observados en el estudio FIELD son reproducibles y clínicamente significativos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Abbott Laboratories Mexico.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en México, febrero de 2010. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.