

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Síndrome Metabólico

## Fenofibrato



Fernando Botero «La siesta», óleo sobre tela, 1982.

### **Rentabilidad del Uso de Fenofibrato en los Pacientes Diabéticos Tipo 2**

Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia. Pág. 3

### **Analizan Los Efectos del Fenofibrato en los Factores de Riesgo Cardiovascular**

Sterling Rock Falls Clinic, Ltd, Sterling, EE.UU. Pág. 6

### **El Tratamiento con Fenofibrato Reduce Sustancialmente el Riesgo de Amputaciones en los Enfermos con Diabetes**

Sydney University, Sydney, Australia; Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia. Pág. 9

### **El Fenofibrato Reduce Más el Riesgo Cardiovascular en los Enfermos con Síndrome Metabólico**

Christchurch Hospital, Christchurch, Nueva Zelanda; University of Melbourne, Melbourne, Australia; Sydney University, Sydney, Australia. Pág. 12



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# El Fenofibrato Reduce Más el Riesgo Cardiovascular en los Enfermos con Síndrome Metabólico

Resumen objetivo elaborado

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

**Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals with Type 2 Diabetes and various Components of the Metabolic Syndrome**

de los autores

**Scott R, O'Brien R, Keech A y colaboradores**

integrantes de la

Christchurch Hospital, Christchurch, Nueva Zelanda; University of Melbourne, Melbourne, Australia; Sydney University, Sydney, Australia

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

**Diabetes Care**

32(3):493-498, Mar 2009

**El síndrome metabólico y sus componentes se asocian con un aumento sustancial del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2. El tratamiento con fenofibrato se acompaña de mayores beneficios en los sujetos con el síndrome, especialmente en aquellos que presentan hipertrigliceridemia marcada.**

## Introducción

El riesgo cardiovascular está incrementado en las personas con síndrome metabólico (SM). Estos pacientes también presentan mayor probabilidad de tener diabetes (DBT). La obesidad abdominal, la dislipidemia, la hipertensión y los trastornos del metabolismo de la glucosa que caracterizan al SM se asocian con un riesgo distintivo de eventos cardiovasculares; el papel de cada una de estas anomalías sobre el riesgo cardiovascular, luego de la aparición de DBT, ha sido diferente según el trabajo.

El *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) es una investigación que evalúa los efectos a largo plazo del tratamiento con fenofibrato sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con DBT tipo 2 (DBT2). Los 9 795 participantes fueron seguidos 5 años en promedio y se comparó el riesgo en los pacientes con diagnóstico de SM y sin este. El fenofibrato, recuerdan los expertos, modifica la morfología de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumenta el colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y disminuye los triglicéridos; por este motivo es posible que el índice de eventos cardiovasculares descienda más en los enfermos con SM que tienen un perfil lipídico más aterogénico. En este trabajo, los autores analizan la relevancia clínica del SM y de sus componentes en los pacientes con DBT2 y el efecto del tratamiento con fenofibrato sobre el riesgo cardiovascular en relación con el SM. Los autores aplican un umbral mayor de dislipidemia (niveles de triglicéridos de 2.3 mmol/l o más) aisladamente o en combinación con el descenso del HDLc.

## Diseño de la investigación y métodos

La prevalencia de los componentes del SM se estableció según los criterios del *Adult Treatment Panel III* [ATP III]: hipertensión arterial (con valores iguales o superiores a los 130/85 mm Hg); concentración baja del HDLc (por debajo de 1.03 mmol/l en los hombres e inferior a 1.29 mmol/l en las mujeres); hipertrigliceridemia (1.7 o más mmol/l y aumento de la circunferencia de la cintura (más de 102 cm en los hombres y más de 88 cm en las mujeres). El SM se definió en presencia de por lo menos tres de estas anomalías (DBT2 y otros dos trastornos como mínimo). La dislipidemia se caracterizó por la presencia simultánea de hipertrigliceridemia y de un HDLc bajo. La hipertrigliceridemia marcada y la dislipidemia marcada se definieron con niveles de 2.3 o más mmol/l aisladamente o en combinación con un bajo HDLc, respectivamente.

El índice de eventos cardiovasculares se analizó en pacientes sin antecedentes ( $n = 7\ 664$ ; 78.2%) y con enfermedad cardiovascular documentada ( $n = 2\ 131$ ; 21.8%), según la presencia del SM y según el sexo (6 138 hombres, 62.7%, y 3 657 mujeres, 37.3%).

Los autores trabajaron bajo la hipótesis de que los pacientes con el SM se beneficiarían más a partir del tratamiento con fenofibrato, respecto de los sujetos sin SM. Todos los análisis se efectuaron en la población con intención de tratar. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para estimar los *hazard ratio* (HR), según diversos factores concomitantes. El número necesario a tratar (NNT) se determinó con la prueba de *chi* al cuadrado.

## Resultados

En total, 4 900 pacientes fueron asignados a placebo (4 103 tenían SM y 797 no lo presentaban) mientras que 4 895 recibieron fenofibrato (4 080 tenían SM y 815 no). Más del 80% de los participantes ( $n = 8\ 183$ ) reunía los criterios del ATP III para SM, especialmente porque una gran mayoría presentaba hipertensión y aumento de la circunferencia de la cintura. Más de la mitad de los participantes del FIELD tenían niveles bajos de HDLc o hipertrigliceridemia. Todos los componentes del SM fueron más frecuentes en las mujeres en comparación con los hombres. La hipertrigliceridemia marcada (2.3 mmol/l o más) se constató en 1 197 hombres y en 817 mujeres, mientras que alrededor de una quinta parte de los varones y de las mujeres presentaron aumento de los triglicéridos en combinación con una disminución del HDLc.

En los pacientes con SM asignados al placebo, el índice de eventos cardiovasculares a los 5 años fue del 14.5%, en comparación con un 11.3% entre los enfermos sin SM ( $p < 0.0001$ ). La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en los pacientes con trastornos particulares y en la población global: desde 13.3% entre los individuos con un aumento de la circunferencia de la cintura hasta un 15.4% en los sujetos con hipertrigliceridemia. Sin embargo, la presencia de cada factor adicional de riesgo en combinación con la DBT se asoció con un riesgo acumulado significativamente mayor de eventos cardiovasculares. Cada componente del SM (respecto de su ausencia) aumentó el riesgo a los 5 años en un 3%. Los enfermos con dislipidemia marcada presentaron el riesgo más alto de eventos cardiovasculares, del 17.8% a los 5 años.

En los sujetos con cualquier componente del SM, en los individuos con SM y en la población en conjunto, los hombres tuvieron casi el doble de riesgo cardiovascular en comparación con las mujeres. En los dos sexos, los índices más altos estuvieron asociados con la dislipidemia marcada; los enfermos con antecedentes de eventos cardiovasculares presentaron un riesgo sustancialmente mayor (2.5 veces más) respecto de los sujetos sin historia de eventos cardiovasculares, para todos los componentes del SM. La frecuencia de eventos fue del 25.5% entre los 1 846 enfermos con SM y eventos previos y del 10.3% en los 6 337 pacientes con SM sin antecedente de eventos cardiovasculares. Los índices fueron más altos en ambos grupos cuando se constató dislipidemia marcada (29.8% y 11.0%, respectivamente;  $p < 0.01$ ).

En los pacientes con SM, el fenofibrato redujo el riesgo de eventos cardiovasculares a los 5 años de 14.5% a 13.1%: reducción proporcional del riesgo del 11% (HR ajustado de 0.89;  $p = 0.052$ ) y reducción absoluta del riesgo de 1.4%. En los pacientes sin SM, el tratamiento con fenofibrato disminuyó el riesgo de 11.3% a 9.7%: reducción proporcional del riesgo de 12%, HR de 0.88;

$p = 0.375$ . Los efectos del fenofibrato fueron similares en los individuos con cualquiera de los componentes del SM: si bien los HR ajustados sólo fueron independientemente significativos en los sujetos con un HDLc bajo y con hipertensión no se registraron interacciones significativas. Por el contrario, el efecto del tratamiento fue mayor en las mujeres respecto de los hombres y en contexto de la prevención primaria en comparación con la prevención secundaria. Este fenómeno se observó en la población en conjunto, en los pacientes con SM y en los individuos con cualquiera de sus componentes. En los enfermos con SM, el fenofibrato redujo el riesgo proporcional de eventos cardiovasculares en un 18% en las mujeres y en un 7% en los hombres; en un 17% en términos de prevención primaria y en 1% en el contexto de la prevención secundaria. Sin embargo, las diferencias entre los sexos y según el antecedente de enfermedad cardiovascular no fueron estadísticamente significativas.

En todos los subgrupos de pacientes, el efecto del fenofibrato fue mayor en presencia de hipertrigliceridemia marcada o de dislipidemia marcada. En los pacientes con dislipidemia marcada, el fenofibrato redujo la incidencia de eventos cardiovasculares en un 30% y en un 24% en las mujeres y en los hombres, respectivamente, y en un 40% y 12% en prevención primaria y secundaria (diferencias significativas para los hombres y en prevención primaria).

El efecto global del fenofibrato en presencia de dislipidemia marcada fue mayor que en los restantes grupos con una interacción en el borde de la significación: grupo con dislipidemia marcada, reducción del riesgo del 27% (HR ajustado de 0.73;  $p = 0.005$ ); todos los otros grupos, reducción del riesgo del 6%, HR ajustado de 0.94;  $p = 0.321$ ;  $p$  para la interacción = 0.053).

La disminución absoluta del riesgo en los pacientes con dislipidemia marcada fue del 4.3% (de 17.8% al 13.5%) en comparación con un 0.8% (de 13% a 12.2%) en ausencia del trastorno: NNT de 23 respecto de 143.

El fenofibrato redujo la incidencia total de eventos cardiovasculares en un 11% ( $p = 0.035$ ); en los pacientes con SM, el efecto casi fue significativo en forma independiente ( $p = 0.052$ ), un fenómeno que no se observó en ausencia del SM ( $p = 0.375$ ).

Los niveles del HDLc ( $p = 0.003$ ), la hipertensión arterial sistólica y la concentración de los triglicéridos ( $p = 0.0004$ ) contribuyeron significativamente y en forma independiente al riesgo cardiovascular después de considerar el sexo, la edad, el antecedente de eventos cardiovasculares, la concentración basal de hemoglobina glucosilada y los niveles del LDLc. El efecto de la hipertensión arterial sistólica fue significativamente más fuerte en el contexto de la prevención primaria ( $p$  para la interacción = 0.019). Los pacientes con un HDLc bajo presentaron un aumento del riesgo

del 22% mientras que los enfermos con hipertrigliceridemia tuvieron un riesgo 24% mayor. El aumento de la presión arterial casi duplicó el riesgo en el ámbito de la prevención primaria. En esta población, el incremento de la circunferencia de cintura no tuvo efecto sobre el riesgo cardiovascular, mientras que el aumento de la hemoglobina glucosilada en un 1% se asoció con un incremento del riesgo del 18% en prevención primaria y del 8% en prevención secundaria ( $p < 0.0001$  y  $p = 0.0128$ , respectivamente). El fenofibrato redujo el riesgo en un 12% después de considerar todos estos factores ( $p = 0.026$ ). El área bajo la curva estimada en este modelo de riesgo, según el estadístico C, fue del 70%.

### Conclusiones

La elevada prevalencia de SM que se registró en el estudio FIELD es similar a la descrita en la población del *U.S. National Health and Nutrition Examination Survey III* y en los enfermos con DBT de reciente diagnóstico. La incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes del FIELD con SM y con componentes particulares del síndrome fue significativamente mayor que en los enfermos sin SM,

un fenómeno que sugiere que incluso en los sujetos con DBT2, el SM confiere información pronóstica adicional.

La hipertrigliceridemia marcada se asoció con un mayor riesgo cardiovascular en comparación con la presencia de los criterios del SM, un hallazgo que avala la relación positiva continua entre la concentración de los triglicéridos y el riesgo cardiovascular. La información en conjunto indica que los beneficios absolutos del fenofibrato son más importantes en los enfermos con SM. Aunque las estatinas son útiles para reducir la concentración del LDLc, los triglicéridos siguen siendo un factor independiente de riesgo cardiovascular en los pacientes con DBT o sin la enfermedad; estos enfermos son candidatos al tratamiento con fenofibrato.

En el estudio FIELD, el fenofibrato se acompañó del mayor beneficio en los sujetos que presentaron hipertrigliceridemia marcada en combinación con un bajo HDLc; los mismos resultados se observaron en los sujetos con DBT y con SM. Los hallazgos deberían ser considerados por los profesionales en el momento de decidir la terapia hipolipemiente para los pacientes con DBT, concluyen los expertos.

# Analizan Los Efectos del Fenofibrato en los Factores de Riesgo Cardiovascular

Resumen objetivo elaborado

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

**Clinical Insights from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study:  
A Community Practice Perspective**

del autor

**Toth P**

integrantes de la

Sterling Rock Falls Clinic, Ltd, Sterling, EE.UU.

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

**International Journal of Clinical Practice**

63(6):903-911, Jun 2009

**Los pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado se benefician de los efectos del fenofibrato sobre el fenotipo más aterogénico de dislipidemia, con niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y niveles altos de triglicéridos.**

## La intervención temprana para el control del riesgo cardiovascular

### *El riesgo cardiovascular excesivo asociado con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico*

Tanto la diabetes tipo 2 (DBT2) como el síndrome metabólico (SM) se asocian con un conjunto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) promovidos por la resistencia a la insulina (RI).

Existen diversos estudios que señalan que los pacientes con DBT2 tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular prematura 2 a 4 veces mayor que quienes no la padecen, y que en su mayoría fallecen por eventos cardiovasculares. Debido a estos datos es que las normativas de tratamiento estadounidenses identifican la DBT2 como un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria (EC) y proponen el tratamiento agresivo de los FRCV en estos pacientes.

Se considera demostrado que la DBT2 aumenta el efecto adverso de los otros FRCV y que los pacientes diabéticos presentan un riesgo cardiovascular (RCV) especialmente elevado. Dos trabajos avalan esta afirmación; el primero, realizado en Suecia, con 4 483 pacientes estratificados de acuerdo con la presencia o ausencia de DBT o SM (según los criterios de la Organización Mundial de la Salud), halló que el riesgo de EC fue significativamente mayor en los pacientes normoglucémicos con SM respecto de aquellos sin SM; sin embargo, éste fue estadísticamente más elevado en los que tenían además DBT. La presencia de tolerancia alterada a la glucosa (TAG) (definida como glucemia en ayunas entre 6.1 y 6.9 mmol/l o glucemia posterior a una prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa entre 7.8 y 11 mmol/l) y SM se asoció con un riesgo intermedio de EC. El segundo estudio, realizado en EE.UU., con 2 735 pacientes, también agrupados de acuerdo con la presencia o

ausencia de DBT y SM (según los criterios del *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*), tuvo como criterio de valoración la calcificación de las arterias coronarias determinada por tomografía computarizada, la que correlaciona con el riesgo de eventos coronarios; el riesgo de aterosclerosis resultó mayor en los sujetos con DBT o SM y claramente superior en quienes presentaban ambas.

### *Una carga creciente*

La frecuencia de eventos coronarios ha descendido en las últimas décadas debido probablemente a un mejor diagnóstico y tratamiento de los FRCV, especialmente la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo. Un análisis hecho en los EE.UU. señaló que la mitad del descenso registrado en la mortalidad entre 1980 y 2000 se debió a un mejor tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Sin embargo, estos beneficios no parecen haber alcanzado a la población con DBT, donde el descenso de mortalidad fue menor, principalmente entre las mujeres.

El aumento observado en las tasas de obesidad en los países desarrollados es paralelo al de la DBT y del SM, y esto derivará en una mayor carga de complicaciones cardiovasculares y de aquellas asociadas con la DBT.

La *International Diabetes Federation* (IDF) estima que la prevalencia de DBT en los EE.UU. aumentará del 8% en 2003 al 9.3% hacia 2025, con 9 de cada 10 pacientes siendo portador de DBT2; otros países desarrollados presentarán incrementos similares. También calculan aumentos en la frecuencia de la TAG. Actualmente el 35% de los estadounidenses adultos padecen SM de acuerdo con los criterios del NCEP/ATP III y, de acuerdo con los de la IDF, el 39%. Se ha señala-

do un incremento ajustado por edad del SM de más del 10% en una sola década. De hecho, su sola presencia aumenta el riesgo de aparición de DBT2 en 3 a 5 veces.

Estos incrementos también se verán en los países en desarrollo, ya que los cambios en el estilo de vida relacionados con la urbanización ya generan un aumento en las tasas de DBT2 y otros FRCV asociados.

### **Limitaciones de las estrategias de tratamiento actuales de los factores de riesgo cardiovascular**

La forma de presentación de la dislipidemia (DLP) varía entre la población con importante RI respecto de la población general. Los pacientes con DBT o SM generalmente muestran niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) cercanos a la normalidad, pero con un fenotipo aterogénico caracterizado por niveles disminuidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), niveles elevados de triglicéridos (TG) y un predominio en las subclases de LDL de las formas más pequeñas y densas. Estos cambios son debidos a la RI y se asocian con un riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular. Los tratamientos tradicionales como las estatinas no modifican este fenotipo aterogénico.

Un metanálisis que incluyó 14 estudios con 90 056 pacientes, demostró que las estatinas reducen la frecuencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad por EC y por cualquier causa; esas reducciones fueron similares tanto en diabéticos como en no diabéticos.

El tratamiento agresivo de la DLP con estatinas, al lograr niveles de LDLc menores de los 100 mg/dl recomendados en las normativas para los pacientes con alto RCV, produjo un efecto adicional leve pero significativo sobre los resultados cardiovasculares. Sin embargo, el 60% a 80% de ese RCV no se modifica con estos fármacos y se desconoce si reducciones mayores del LDLc aportarían más beneficios en este sentido. La limitada influencia de las estatinas sobre el RCV puede deberse a la falta de eficacia contra el fenotipo aterogénico mencionado. En otro metanálisis se señaló que entre las personas tratadas con estatinas, aun alcanzando reducciones significativas en los niveles de LDLc (20%-40%), aproximadamente un tercio mantenían niveles bajos de HDLc (< 1.03 mmol/l o 40 mg/dl en hombres y < 1.29 mmol/l o 50 mg/dl en mujeres). Esto fue más frecuente entre aquellos con DBT2 frente a los no diabéticos (45% frente a 30%); lo mismo sucedió con la prevalencia de hipertrigliceridemia (57% frente a 42%) y la coexistencia de ambos trastornos (32% frente a 19%). Más de la mitad de los hombres y dos tercios de las mujeres con DBT en EE.UU. presentan niveles bajos de HDLc y altos de TG pese a recibir estatinas.

### **Perspectivas en el control de los FRCV en la práctica clínica**

#### ***El mayor uso de tratamientos combinados para la dislipidemia***

Los tratamientos combinados para la DLP tienen la potencial ventaja de mejorar distintos componentes del perfil lipídico en forma simultánea y lograr así reducir la aterogenicidad. Los niveles bajos de HDLc se reconocen como un FRCV independiente, y el beneficio de su incremento se suma al de la reducción del LDLc. Las alternativas para elevar los niveles de HDLc son la niacina y los fibratos. La niacina logra incrementos de hasta 30% y ha demostrado retrasar la progresión de la aterosclerosis y mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con SM o en combinación con estatinas. Su uso se limita por la alta incidencia de rubor (*flushing*), motivo de interrupción en hasta el 10% de los casos. Se elaboraron varias formulaciones para evitar este efecto adverso con resultados poco satisfactorios.

En cuanto a los fibratos, logran incrementos del 10% en los niveles de HDLc y reducciones de los de TG de hasta un 50%. Tienen además efectos pleiotrópicos, entre ellos propiedades antiinflamatorias que podrían explicar en parte su eficacia para disminuir la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con DBT y SM. El fenofibrato (FF) se encuentra disponible en una formulación micronizada que optimiza su biodisponibilidad. Mediante el metabolismo del primer paso se transforma en la molécula activa, el ácido fenofibrato. Existe una nueva formulación que no requiere del primer paso, recientemente aprobado en EE.UU. para su uso combinado con una estatina.

#### **El estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD)**

##### ***Descripción general del estudio FIELD***

Diversos estudios señalaron la capacidad de los fibratos para reducir la proporción de RCV que no es modificada por el uso de estatinas. Para corroborar esta observación se diseñó el estudio FIELD, en el que se evaluaron los efectos del FF en 9 795 pacientes con DBT2 en estadio temprano sin indicación definida de tratamiento para DLP, seleccionados en Australia, Nueva Zelanda y Finlandia. Los criterios de inclusión fueron tener niveles de colesterol total (CT) de 3 a 6.5 mmol/l (116 a 250 mg/dl) y una relación CT/HDLc  $\geq 4$  o niveles de TG de 1 a 5 mmol/l (89 a 443 mg/dl). La población presentaba bajo RCV; el valor promedio de CT era 5 mmol/l (195 mg/dl); el de LDLc, 3.1 mmol/l (119 mg/dl); el de HDLc, 1.1 mmol/l (43 mg/dl); y el de TG, 1.7 mmol/l (153 mg/dl). Sólo el 22% tenía enfermedad cardiovascular previa. Los participantes fueron asignados a recibir FF o placebo durante 5 años.

##### ***Resultados macrovasculares***

Se observó una reducción no significativa del 11% en el criterio de valoración primario combinado de eventos

coronarios graves (infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal o muerte cardiovascular). Sí hubo un descenso significativo de 24% en el riesgo de IAM no fatal ( $p = 0.01$ ), de 11% en la totalidad de eventos cardiovasculares ( $p = 0.035$ ), y de 20% en los procedimientos de revascularización ( $p = 0.001$ ). Análisis posteriores señalaron una baja significativa en el RCV de los portadores de características del SM, como niveles bajos de HDLc aislados (el RCV disminuyó 15%;  $p = 0.02$ ) y en combinación con hipertrigliceridemia (el RCV disminuyó 26%;  $p = 0.01$ ). Estos resultados sugieren un mayor efecto protector contra la DLP aterogénica en los pacientes con DBT2. Esto coincide con estudios previos como el *Helsinki Heart Study*, realizado con gemfibrozil, que señaló una reducción de eventos relacionada con el descenso de los niveles de HDLc y LDLc. Otro trabajo, el *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* identificó como único predictor del descenso de eventos cardiovasculares al incremento de los niveles de HDLc. Una prolongación del FIELD mostró luego de 18 años mayor mortalidad en el grupo placebo, con disminución de los niveles de HDLc y aumento de los de TG. En este estudio no se vieron efectos sustanciales del FF sobre los resultados cardiovasculares en la población total analizada ni en los pacientes con SM antes de realizar ajustes estadísticos por edad, sexo y otros factores. Tampoco hubo interacciones de importancia en los subgrupos con niveles de HDLc por encima o por debajo del valor de corte del NCEP/ATP III. Los hallazgos señalados respaldan el concepto de que la intervención con fibratos parece mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con alto RCV con niveles bajos de HDLc y altos de TG. Las modificaciones de otros tratamientos pueden haber influido en estos resultados, especialmente el uso de estatinas (ningún participante las recibía inicialmente; luego se agregaron en el 34% de los incluidos en el grupo placebo y en el 18% de los tratados con FF).

### Resultados microvasculares

El FIELD señaló efectos beneficiosos sobre las complicaciones microvasculares de la DBT; el tratamiento con FF se relacionó con una reducción en el riesgo de requerimiento de tratamiento con láser por retinopatía (los efectos fueron más notables en aquellos sin antecedentes de retinopatía); pero no se observó mejoría en los exudados duros, informada en trabajos previos con clofibrato. Otro beneficio hallado en relación con el FF fue una disminución significativa del riesgo de amputación. Por último, fueron menos

los pacientes que presentaron progresión de su nefropatía entre los tratados con FF y más los que mostraron mejoría en los niveles de albuminuria. Estos efectos se relacionan con cambios en variables categóricas más que continuas, por lo que se requieren más estudios para su confirmación.

### Tolerabilidad y seguridad del fenofibrato

La tolerabilidad del FF fue aceptable, tanto solo como combinado con estatinas. La incidencia de toxicidad muscular fue baja, con sólo 3 casos de rhabdomiólisis en los 4 895 pacientes tratados con FF y 1 en los 4 900 que recibieron placebo, todos de resolución favorable. Otros efectos adversos musculares fueron similares en ambos grupos (15%). Hubo un exceso de eventos adversos raros en relación con FF frente al placebo, como pancreatitis (0.8% y 0.5%, respectivamente), trombosis venosa profunda (1.4% y 1%) y embolismo pulmonar (1.1% y 1%). En general se describe un mayor riesgo de litiasis vesicular en relación con los fibratos en general; esto no se detectó en el FIELD. En general, la tolerancia y la seguridad del FF fueron compatibles con el uso a largo plazo en el ámbito de la atención primaria.

### Consecuencias para el tratamiento del riesgo cardiovascular en la DBT2 en la comunidad

Las normativas de tratamiento de la DBT, las enfermedades cardiovasculares o ambas señalan la necesidad de tratar de forma intensiva los FRCV relacionados con la mortalidad cardiovascular prematura y la morbilidad en los pacientes con DBT2, para reducir en mayor medida la incidencia de las complicaciones asociadas. Sin embargo, el control de esos factores en la práctica no suele ser adecuado, especialmente en lo que se refiere a la DLP aterogénica (niveles bajos de HDLc y altos de TG) y a la hiperglucemia.

Las nuevas estrategias dirigidas al control más estricto de la glucemia han mostrado resultados controvertidos que requieren mayores análisis. En cuanto al control lipídico, los hallazgos del FIELD destacan el potencial efecto del FF sobre el RCV de los pacientes con DBT2. Si bien no se demostró una reducción significativa del criterio de valoración primario combinado, sí la hubo en el riesgo global de resultados cardiovasculares adversos. Estos hechos pueden ser clínicamente relevantes en la práctica clínica habitual. La mejoría de los resultados referidos a complicaciones microvasculares también son de interés por el alto grado de morbilidad que generan en los pacientes diabéticos y en sus familias.

# El Tratamiento con Fenofibrato Reduce Sustancialmente el Riesgo de Amputaciones en los Enfermos con Diabetes

Resumen objetivo elaborado

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

**Effect of Fenofibrate on Amputation Events in People with Type 2 Diabetes Mellitus (FIELD Study): A Prespecified Analysis of a Randomised Controlled Trial**

de los autores

**Rajamani K, Colman P, Keech A y colaboradores**

integrantes de la

Sydney University, Sydney, Australia; Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia

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

**Lancet**

373(9677):1780-1788, May 2009

**En los pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento prolongado con fenofibrato se asocia con una disminución significativa del riesgo de amputaciones, especialmente de las menores, en ausencia de enfermedad de los grandes vasos.**

## Introducción

En el mundo occidental, la diabetes es la causa más importante de amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores. A pesar del tratamiento estricto de los factores reversibles se estima que alrededor de uno de cada diez enfermos diabéticos sufrirá al menos una amputación. El control estricto de la glucemia, de la presión arterial y de la hipercolesterolemia no es suficiente para evitar esta grave complicación, una situación que resalta la importancia de identificar y tratar otros factores de riesgo potencialmente modificables. En este contexto, cualquier opción terapéutica que reduzca la morbilidad y la mortalidad asociadas con la amputación es bienvenida. El *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) tuvo por finalidad determinar si el tratamiento prolongado con el agente hipolipemiante fenofibrato reduce las complicaciones microvasculares y macrovasculares en los enfermos con diabetes tipo 2. Previamente, los autores encontraron que el fenofibrato ejerce acciones favorables sobre la progresión de la retinopatía diabética. El efecto del fenofibrato fue independiente de las modificaciones en la presión arterial y en la concentración de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), del uso concomitante de otros fármacos y de la acción hipolipemiante del fármaco. En esta ocasión, los autores describen el efecto de la terapia con fenofibrato sobre los eventos de amputación en las extremidades inferiores y analizan las acciones distintivas del tratamiento sobre las amputaciones mayores y menores en los sujetos con enfermedad de los grandes vasos o sin este trastorno.

## Métodos

El FIELD abarcó pacientes de 50 a 75 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, con una concentración plasmática inicial de colesterol de 3.0 a 6.5 mmol/l y un cociente

entre el colesterol total y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad de 4.0 o más alto o con niveles plasmáticos de triglicéridos de 1.0 a 5.0 mmol/l. Los enfermos no tenían necesidad de tratamiento hipolipemiante en el momento de inclusión en el estudio. Se excluyeron los pacientes con compromiso renal, con enfermedad hepática crónica y con trastornos vesiculares sintomáticos, y los sujetos que habían presentado un evento cardiovascular en los 3 meses previos al inicio del estudio.

Un total de 9 795 pacientes fueron asignados al tratamiento con 200 mg diarios de fenofibrato micronizado o placebo (n: 4 895 y 4 900, respectivamente). Los enfermos fueron controlados cada 4 a 6 meses durante una mediana de 5 años. Las amputaciones no traumáticas representaron una variable terciaria de análisis especificada de antemano. En dicho período se evaluaron todas las amputaciones traumáticas y no traumáticas; se revisaron los resultados de los angiogramas y de los estudios Doppler; sin embargo, el estado vascular no se determinó rutinariamente en forma basal. Las amputaciones mayores fueron las realizadas por encima del tobillo; las menores fueron las que se efectuaron por debajo de éste. Asimismo, los participantes se clasificaron en dos grupos según el tipo de amputación y la presencia o ausencia de enfermedad de los grandes vasos. El primer grupo abarcó pacientes con amputaciones de los dedos o del pie sin antecedente de enfermedad de los grandes vasos (inclusive angioplastia y cirugía de derivación) en el mismo miembro y sin indicios de causa embólica. Estos eventos se consideraron menores y se atribuyeron a enfermedad microvascular. El segundo grupo incluyó a los sujetos con amputaciones mayores y menores, en presencia de enfermedad de los grandes vasos en el miembro afectado o con hallazgos compatibles con embolismo. Estos eventos se

atribuyeron a enfermedad aterosclerótica de las principales arterias periféricas.

El estudio se diseñó de forma tal de detectar una reducción del 22% en la incidencia de eventos cardiovasculares. Todos los análisis estadísticos se efectuaron en la población por intención de tratar. Las características basales se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado, con pruebas de la *t*, con análisis de varianza, con pruebas de Wilcoxon o con pruebas de Kruskal-Wallis, según el caso. Se calcularon los *hazard ratios* (HR) asociados con el tratamiento con fenofibrato. En el caso de múltiples eventos, se aplicó un modelo Poisson con ajuste según el número de meses de observación. El modelo brindó el *incidence rate ratio* (análogo al HR) el cual reflejó el cambio en el índice de eventos por unidad de tiempo, para el grupo activo respecto del grupo control. Se identificaron los principales factores de riesgo.

## Resultados

En 115 enfermos se debieron efectuar amputaciones de las extremidades inferiores como consecuencia de la diabetes; 47 de ellos tuvieron más de una amputación (2 a 6). También se comprobaron tres amputaciones (todas en el grupo placebo) no asociadas con la diabetes. Estos casos se excluyeron del análisis final.

Los pacientes con amputaciones durante el estudio por lo general fueron de sexo masculino, con tendencia a ser más altos y fumadores y presentaban una diabetes de mayor duración en comparación con los sujetos con otros eventos cardiovasculares y aquellos que no sufrieron eventos vasculares. Asimismo, los individuos que debieron ser sometidos a amputación refirieron con mayor frecuencia enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, angina de pecho, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) o enfermedad microvascular al inicio del estudio (retinopatía, neuropatía, nefropatía). La frecuencia de macroalbuminuria y microalbuminuria y los niveles plasmáticos de la HbA<sub>1c</sub> fueron más altos en los pacientes que sufrieron amputaciones en comparación con los que presentaron eventos cardiovasculares y los sujetos sin eventos. Aunque las concentraciones de las fracciones de lípidos difirieron entre los grupos, las diferencias no fueron de más de 0.2 mmol/l. En los enfermos con amputaciones fue más común el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de insulina, una situación que refleja el peor control de la enfermedad, la diabetes de mayor duración y la mayor frecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Sesenta y cinco de los 115 pacientes fueron sometidos a amputaciones menores y los 50 restantes, a amputaciones mayores y menores. Los enfermos que sólo sufrieron amputaciones menores presentaron con mayor frecuen-

cia enfermedad microvascular al inicio (n: 42 respecto de 23;  $p = 0.046$ ) y en particular de neuropatía (n: 39 y 18;  $p = 0.011$ ) respecto de los individuos que sufrieron amputaciones mayores o ambos tipos de amputaciones. Los enfermos que sólo fueron sometidos a amputaciones menores presentaron una presión arterial sistólica significativamente más baja ( $p = 0.043$ ), eventos cardiovasculares previos con menor frecuencia (48% en comparación con un 72%;  $p = 0.009$ ) y una mayor concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad ( $p = 0.043$ ) en comparación con los pacientes que sufrieron amputaciones mayores y con los sujetos con los dos tipos de amputaciones.

Un total de 39 enfermos sólo sufrieron amputaciones menores, sin enfermedad de los grandes vasos en el miembro afectado, mientras que 76 pacientes tuvieron al menos una amputación menor o mayor en presencia de enfermedad de los grandes vasos. Si bien los sujetos con amputaciones menores y sin enfermedad de los grandes vasos tenían características similares al resto de los enfermos, fueron alrededor de 3 años más jóvenes, presentaron un índice de masa corporal más elevado y con mayor frecuencia tuvieron enfermedad microvascular al inicio del estudio (especialmente neuropatía). Al considerar los grupos según la causa de la amputación no se registraron diferencias en las medicaciones recibidas.

Cuarenta y cinco de los 115 enfermos con amputaciones no traumáticas fueron tratados con fenofibrato y 70 recibieron placebo. El riesgo de una primera amputación no traumática fue inferior en los sujetos asignados al fenofibrato respecto del grupo placebo (HR de 0.64;  $p = 0.02$ ). El hallazgo refleja la reducción del riesgo de amputaciones menores en los individuos que recibieron fenofibrato, en comparación con los del grupo placebo (HR de 0.54;  $p = 0.007$ ). En cambio, el riesgo de amputaciones mayores fue semejante en los dos grupos (HR de 0.93;  $p = 0.79$ ).

El riesgo de una amputación menor en ausencia de enfermedad de los grandes vasos fue más bajo entre los enfermos tratados con fenofibrato respecto de los que recibieron placebo; sin embargo, el riesgo de una primera amputación mayor o menor en los sujetos con enfermedad de los grandes vasos no fue diferente entre los grupos. La disminución del riesgo de una primera amputación relacionada con la diabetes surgió después de sólo un año y medio de tratamiento con fenofibrato. Las curvas de riesgo continuaron separándose a lo largo de los 5 años de observación.

El efecto del fenofibrato sobre la primera amputación fue independiente del tratamiento basal con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con bloqueantes de los receptores de angiotensina; también fue similar en los sujetos con un buen control metabólico o con un control metabólico inadecuado y en los pacientes con dislipidemia o sin ella.

Setenta y tres y 117, respectivamente, de las 190 amputaciones en total relacionadas con la diabetes ocurrieron en los enfermos asignados al fenofibrato y al placebo, con 28 amputaciones adicionales en 18 sujetos tratados con fenofibrato en comparación con otras 47 amputaciones en 29 pacientes asignados al placebo. Cuando se consideraron las múltiples amputaciones por paciente, el HR del efecto del fenofibrato sobre el número de amputaciones fue de 0.63 ( $p = 0.040$ ).

En el análisis multivariado, los principales factores predictivos de una primera amputación durante el estudio fueron el antecedente de una amputación o de una úlcera cutánea diabética (HR de 5.6), la neuropatía (HR de 2.7) y la enfermedad vascular periférica previa (HR de 2.5; todos con  $p < 0.0001$ ). La edad y la talla (factores no modificables) también tuvieron un valor predictivo: HR de 1.6 para la talla (por cada 10 cm) y de 1.3 para la edad (por cada 5 años más; en ambos casos,  $p < 0.0001$ ). Otras variables predictivas incluyeron el hábito de fumar actual, la albuminuria, la hemoglobina glucosilada, la retinopatía y la angioplastia coronaria percutánea. Ninguna de las variables lipídicas se asoció significativamente con el riesgo de amputaciones. Después de considerar los factores significativos de riesgo, el tratamiento con fenofibrato se asoció con un HR de 0.63 ( $p = 0.016$ ): reducción absoluta del riesgo del 0.5%.

## Discusión

Los hallazgos de este estudio indican que el riesgo de amputación en los pacientes con diabetes tipo 2 se reduce cuando son tratados en forma prolongada con fenofibrato. Las curvas de riesgo acumulado mostraron que la reducción en el índice de amputaciones surgió después de un año y medio de tratamiento. Los resultados confirman los beneficios macrovasculares y microvasculares del fenofibrato.

La concentración de la hemoglobina glucosilada no se modificó sustancialmente en ninguno de los grupos, a lo largo de los 5 años; de hecho, el beneficio del fenofibrato fue independiente del control de la glucemia y de los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con bloqueantes de los receptores de angiotensina.

Los autores recuerdan que la dislipidemia más frecuente en los pacientes con diabetes consiste en la hipertrigliceridemia con reducción de los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad o sin este trastorno. Sin embargo, el beneficio del fenofibrato parece no estar completamente relacionado con el efecto hipolipemiante ya que ninguna de las variables lipídicas se asoció significativamente con el riesgo de amputación.

Se han propuesto numerosos mecanismos para explicar los efectos favorables del fenofibrato. En un estudio previo, el fármaco se acompañó de una mejoría de la función del endotelio y con disminución de los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación. En pacientes con hipertrigliceridemia o con síndrome metabólico, el fenofibrato mejora la vasodilatación mediada por el flujo y la sensibilidad a la insulina. El efecto protector también podría estar relacionado con una inhibición del estrés oxidativo.

Las amputaciones afectan considerablemente la calidad de vida de los enfermos e incrementan de manera considerable los gastos en salud. Las úlceras de los pies también representan una causa sustancial de morbilidad. La neuropatía autonómica y la enfermedad arterial periférica contribuyen a la aparición de estas complicaciones.

El FIELD, añaden los expertos, es el estudio aleatorizado más amplio realizado en enfermos con diabetes tipo 2 que evalúa el riesgo de amputaciones. El riesgo global de amputaciones fue significativamente menor en los pacientes tratados con fenofibrato durante 5 años; el fármaco se asoció con un perfil de seguridad satisfactorio. Se constató una disminución significativa de amputaciones menores en los sujetos que no tenían enfermedad de los grandes vasos. Por lo tanto, los beneficios son aditivos a los que se obtienen con el control de la glucemia y con el tratamiento con los inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los hallazgos justifican el uso del fenofibrato, independientemente de la presencia de dislipidemia, en los pacientes con diabetes tipo 2 que presentan un riesgo elevado de amputación (sujetos con enfermedad vascular periférica, complicaciones microvasculares y diabetes de larga duración). Este abordaje podría contribuir a reducir la morbilidad y la mortalidad asociada con esta grave complicación de la diabetes, concluyen los expertos.

## Rentabilidad del Uso de Fenofibrato en los Pacientes Diabéticos Tipo 2

Resumen objetivo elaborado

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

### Is Fenofibrate a Cost-Saving Treatment for Middle-Aged Individuals with Type II Diabetes? An Economic Analysis of the FIELD Study

de los autores

**Carrington M, Stewart S**

integrantes de la

Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia

El artículo original, compuesto por *x* páginas, fue editado por

**International Journal of Cardiology**

127(1):51-56, Jun 2008

**La administración de fenofibrato en pacientes diabéticos tipo 2 parece asociarse con ventajas en la rentabilidad a largo plazo como consecuencia de la reducción en el número de eventos y procedimientos cardiovasculares.**

### Introducción

La diabetes tipo 2 se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Entre los factores de riesgo se destacan las concentraciones disminuidas del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y la hipertrigliceridemia, por un lado, y los valores cercanos a la normalidad del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y los cambios en su tamaño y densidad, por el otro.

Las estatinas se vinculan a un descenso del LDLc, si bien sus efectos sobre el incremento del HDLc son menores y se observan en pacientes con niveles iniciales bajos. En cambio, el fenofibrato (FEN) se asocia con una mayor eficacia en la elevación del HDLc en comparación con las estatinas, si bien se relaciona con un descenso en los niveles de LDLc e incremento en el tamaño de sus partículas de menor magnitud. Por lo tanto, se presume que el tratamiento intensivo con FEN puede vincularse a potenciales beneficios en el riesgo de ECV en los pacientes diabéticos. Los autores destacan la necesidad de la prevención primaria y secundaria de la ECV en los sujetos de mayor riesgo.

En el estudio FIELD, un ensayo controlado y aleatorizado, se efectuó la comparación entre la administración de placebo y un tratamiento con 200 mg diarios de FEN micronizado. Participaron 9 795 individuos con diabetes tipo 2 (63% eran varones), con una edad comprendida entre 50 y 75 años. Se definió como criterio principal de valoración a los eventos coronarios y como criterios secundarios a la mortalidad de causa cardiovascular, el IAM, el accidente cerebrovascular (ACV) y la revascularización coro-

na. Aproximadamente una proporción similar de integrantes de ambas cohortes abandonaron el tratamiento, aunque los miembros del grupo placebo requirieron con mayor frecuencia la administración de un tratamiento suplementario (estatinas) para la disminución de los lípidos plasmáticos. Después de 5 años de seguimiento, si bien la incidencia de mortalidad por todas las causas fue similar para ambos grupos, la administración de FEN se asoció con una reducción del riesgo de eventos coronarios ( $p = 0.16$ ), IAM no mortal ( $p = 0.010$ ), mortalidad de causa coronaria ( $p = 0.22$ ), eventos cardiovasculares ( $p = 0.035$ ) y revascularización coronaria ( $p = 0.003$ ). Así, aunque no se observó una disminución significativa vinculada al criterio principal de valoración, el tratamiento con FEN se relacionó con una menor proporción de IAM no mortales y de la necesidad de revascularización en sujetos de alto riesgo.

En este contexto, los investigadores se propusieron evaluar la repercusión de la terapia con FEN sobre los costos en la población que participó en el estudio FIELD.

### Métodos

Se llevó a cabo un análisis económico de la información reunida en el ensayo FIELD desde la perspectiva de los costos directos. A tal fin, se efectuó una evaluación de los datos combinados de los 9 795 participantes bajo un protocolo por intención de tratar. Las variables vinculadas a los gastos se estimaron a partir de la información sobre costos en salud del bienio 2001-2002. En coincidencia con otros modelos similares de análisis financiero de estudios controlados y aleatorizados, se compararon

los gastos de las unidades del DRG (Diagnostic Related Grouping) para las principales complicaciones (IAM no mortal, ACV, revascularización coronaria o de otras arterias) con los costos unitarios de otros países como el Reino Unido, Francia y Alemania. Los expertos acotan que los diferentes costos en estas naciones permiten una mayor aplicabilidad del análisis farmacoeconómico.

Por otra parte, con el objetivo de asegurar una mayor aproximación a la realidad, se consideró como premisa universal que en todos los sujetos con un IAM no mortal se había efectuado una angiografía coronaria, así como se estimó que el 60% de las revascularizaciones correspondieron a procedimientos de angioplastia coronaria percutánea con colocación de stent o sin él, en comparación con un 40% de presuntos casos de cirugía de revascularización miocárdica (CRM). Además, los costos vinculados a los ACV se calcularon de modo diferente para los episodios isquémicos y los hemorrágicos. Se incluyeron en el modelo de análisis los costos correspondientes a las prescripciones de FEN y a los controles clínicos.

Se consideraron en la evaluación de la neutralidad de los costos la terapia farmacológica para enfermedades cardíacas y no cardíacas, la pérdida en los ingresos y la productividad relacionada con la mortalidad precoz, y la aparición de otros procesos mórbidos. Cabe recordar que más allá de sus efectos beneficiosos sobre algunas complicaciones de la diabetes como la progresión de la albuminuria ( $p = 0.002$ ) y de la retinopatía con necesidad de tratamiento con láser ( $p = 0.0003$ ), también se ha asociado el FEN con una mayor incidencia de pancreatitis ( $p = 0.031$ ) y embolia pulmonar ( $p = 0.022$ ).

## Resultados

De acuerdo con este análisis farmacoeconómico del estudio FIELD, el tratamiento con FEN se asoció con un ahorro neto de 23 607 euros por cada 1 000 personas al año, dado que el costo adicional del tratamiento con este fármaco en esta cohorte de pacientes diabéticos se compensó con una reducción parcial de la necesidad de agregar un segundo hipolipemiante. En términos relativos estas cifras implican un ahorro neto del 10% sobre los costos en salud por cada 1 000 personas por cada año de tratamiento.

Al considerar un intervalo de confianza del 95% (IC95) para la proporción de eventos cardiovasculares por cada 1 000 sujetos por año, la repercusión del tratamiento con FEN sobre los costos en salud osciló entre un ahorro neto del 24% y un incremento neto del 4% cuando se lo comparó con el placebo. En la comparación de los valores más elevados y más bajos de las unidades del DRG se estimó que el ahorro neto de costos vinculados al trata-

miento con FEN variaba entre el 5% y el 12%. Como se incluyeron en el análisis los costos relacionados con la internación y la realización de procedimientos específicos para el tratamiento de la enfermedad coronaria, las variaciones en el costo del FEN de hasta un 25% no influyeron sobre los gastos globales en salud. No obstante, en los subanálisis de sensibilidad adicionales se plantearon diferentes escenarios mediante las modificaciones en los distintos componentes (extremos del IC 95, valores máximos y mínimos de las unidades del DRG, aumento o descenso de hasta 25% en el costo del FEN). En todos estos modelos, se observaron beneficios en la rentabilidad con la administración del tratamiento con FEN en comparación con el placebo.

## Discusión y conclusiones

Si bien la utilidad precisa del tratamiento con FEN en los pacientes diabéticos tipo 2 con eventos cardiovasculares es motivo de debate, en este subanálisis del estudio FIELD se confirmaron los posibles beneficios económicos de esta terapia. Estas ventajas se atribuyen tanto a la reducción del riesgo de IAM no mortal como a la menor necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y de tratamiento suplementario con estatinas en los enfermos de alto riesgo. Las diferencias en las tasas de mortalidad entre el grupo placebo y los sujetos que recibieron FEN no fueron significativas (6.6% y 7.3%, respectivamente), pero la comparación de los costos en términos del promedio de unidades de DRG permitió inferir que el uso de FEN se asoció con un ahorro neto del 10% en los gastos en salud. Mediante un análisis de sensibilidad, se describió que esta rentabilidad se conserva en otros escenarios, por lo cual la repercusión del tratamiento con FEN sobre los costos puede ser relevante en los países con una incidencia creciente de síndrome metabólico.

En comparación con análisis similares sobre las estatinas, en el estudio FIELD se confirmó que el tratamiento con fibratos es una herramienta rentable para la prevención primaria de los sujetos de alto riesgo, debido a la menor necesidad de efectuar procedimientos cardiovasculares de alto costo. En este ensayo se observó que la administración de FEN se vinculó a una reducción global del 19% de eventos de ECV ( $p < 0.004$ ). No obstante, los autores recuerdan que el tratamiento con estatinas resulta más favorable y rentable en los enfermos que requieren un menor nivel de intervención, por lo que constituye la terapia de elección de las dislipidemias. Se destaca que muchos participantes del estudio FIELD habían recibido una combinación de estatinas con placebo o bien con FEN, si bien en los análisis ajustados se verificó que este fibrato se asoció con una reducción similar en los eventos

cardiovasculares aun con la consideración del uso concomitante de estatinas. El ahorro observado en este trabajo puede atribuirse a un tratamiento más intensivo de la dislipidemia como consecuencia de la asociación de fármacos.

Entre las principales limitaciones metodológicas, los autores admiten que este protocolo se realizó mediante el subanálisis prospectivo de datos de un estudio no diseñado con fines económicos. Además, no se incluyeron en el modelo de análisis los costos de la rehabilitación cardiovascular que se lleva a cabo después de un IAM no mortal ni el ahorro relacionado con las consecuencias a

largo plazo de la prevención del daño miocárdico. Asimismo, advierten que los resultados del estudio FIELD no necesariamente se asemejan a las situaciones de la práctica cotidiana, por lo cual destacan la importancia de los análisis de sensibilidad.

La terapia a largo plazo con FEN parece asociarse con ventajas desde el punto de vista económico en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo vascular. Si bien estos beneficios pueden atribuirse a su combinación con las estatinas, la rentabilidad parece vincularse a la reducción de los eventos y de los procedimientos cardiovasculares.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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 Mexico, octubre de 2009. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.