

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Gerardo Damián Elikir

Fibratos en el Tratamiento de las Dislipidemias

IBAH



Entrevistas a Expertos



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

© 2017, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Todos los derechos reservados. La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Gerardo Damián Elikir. La presente edición ha sido desarrollada por SIIC por requerimiento de Laboratorios Baliarda. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, el diseño y la adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Gerardo Damián Elikir. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en abril de 2017. Colección *Entrevistas a Expertos* (EE). Queda hecho el depósito que establece la Ley N° 11723. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Impreso en la República Argentina, Mayo de 2017.

Recomendaciones para el uso de fenofibrato



Dr. Gerardo Damián Elikir

Médico especialista en Clínica médica y certificado en Hipertensión arterial; Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Lípidos; Asesor del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis, Sociedad Argentina de Cardiología; Miembro de la Sociedad Europea de Aterosclerosis y de la Asociación Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Introducción

Los fibratos son derivados sintéticos del ácido fibríco, agonistas de receptores nucleares claves en la regulación del metabolismo lipídico –receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)–, y se utilizan desde la década de 1960 para el tratamiento de las dislipidemias y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Los fibratos modifican la actividad de diferentes proteínas y enzimas involucradas en el metabolismo lipoproteico, por medio de su acción sobre receptores nucleares PPAR-alfa.

Los fibratos también afectan otros procesos en forma independiente del efecto que tienen sobre los lípidos, y estos efectos se denominan “pleiotrópicos”.

Los ensayos con fibratos han demostrado una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares graves, principalmente mediante la reducción significativa de eventos coronarios, y podrían tener un papel importante en individuos de alto riesgo, especialmente con niveles de triglicéridos (TG) elevados y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) disminuidos. La capacidad de los fibratos para reducir la aparición de pancreatitis aguda garantiza su uso en individuos con hipertrigliceridemia grave.

Cuando los fibratos son utilizados apropiadamente, podría esperarse obtener la mayor relación riesgo-beneficio.

SIIC: ¿Cuál es la situación epidemiológica de los principales factores de riesgo cardiovascular en la Argentina? Entre los factores de riesgo modificables, ¿cuál es la situación de la diabetes y el síndrome metabólico en nuestro país?

Como es bien sabido, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en nuestro país, y cada año contribuye

a un tercio de las defunciones. Cerca de la mitad de los casos corresponde a cardiopatía isquémica como consecuencia, principalmente, de aterosclerosis.

Estas enfermedades se asocian con una serie de factores de riesgo comunes, los más importantes de los cuales son: la alimentación inadecuada, la inactividad física, el consumo de tabaco y el consumo de alcohol, y, en gran medida, son prevenibles. Se estima que, en caso de eliminar

los principales factores de riesgo, un 80% de las enfermedades cardíacas, la enfermedad vasculoencefálica y la diabetes mellitus (DBT) tipo 2 podrían evitarse, así como un 40% de los cánceres.

Los valores elevados de colesterol son una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular renal. Se estima que, en la Argentina, 1 de cada 3 adultos tiene niveles elevados de colesterol, debido principalmente al estilo de vida que presentan y a determinantes genéticos. Dada

«Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en nuestro país, y cada año contribuye a un tercio de las defunciones. Cerca de la mitad de los casos corresponde a cardiopatía isquémica como consecuencia, principalmente, de aterosclerosis.»

la relevancia de las dislipidemias en la aparición de las enfermedades cardiovasculares y la existencia de herramientas eficaces para su control, resultan prioritarias las intervenciones destinadas a su tratamiento.

Según datos locales y regionales, la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en nuestro país es cercana al 30%, con un rango que varía según el origen (es ligeramente menor en pueblos originarios), los factores demográficos (la prevalencia aumenta estrechamente con la edad hasta duplicarse y es mayor en hombres que en mujeres) y la localización geográfica (variación de hasta 10 puntos entre diferentes ciudades). El consumo de sodio duplica las recomendaciones sanitarias y la mitad de las personas presentan un bajo nivel de actividad física y consumen una insuficiente cantidad de alimentos protectores (frutas y otros vegetales).

La DBT se ha convertido en una epidemia mundial relacionada con el rápido aumento del sobrepeso, la obesidad y la inactividad física, lo que se suma al crecimiento y envejecimiento de la población a nivel global, por lo que es una de las principales causas de enfermedad y muerte prematura en la mayoría de los países. En la población argentina, la prevalencia de DBT ronda el 10% de los adultos y aumenta a medida que la población envejece hasta duplicarse en las personas mayores de 65 años de edad. A pesar de contarse con recursos para su control, una de cada tres personas con DBT no está recibiendo tratamiento, lo cual plantea un desafío para la salud pública.

Es especialmente relevante la combinación de alteraciones metabólicas debido al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares que conlleva. De hecho, la presencia de componentes del síndrome metabólico (SM), como son

la dislipidemia, la obesidad –en especial la que compromete el aumento del tejido graso visceral–, la HTA y los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, multiplican el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo y algunos tipos de cánceres.

«Cuando los niveles de TG se incrementan, también lo hacen los niveles de colesterol transportado por las LPR: lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y remanentes de quilomicrones (Qm).»

Si bien las diferentes definiciones y valores de corte modifican los datos sobre la prevalencia, en nuestro país uno de cada tres adultos presenta SM, con niveles aun mayores entre los varones, en comparación con las mujeres (39% vs. 20%, respectivamente), y esta prevalencia aumenta con la edad.

Una preocupación creciente es el incremento de la obesidad y el sedentarismo entre los niños y adolescentes, lo cual hace esperar un aumento de estas cifras a lo largo del tiempo. Son necesarias intervenciones rentables dirigidas tanto a la población en su conjunto como a las personas de mayor vulnerabilidad en particular, con el fin de disminuir la carga de enfermedad y mejorar la salud de la población en los años venideros.

La dislipidemia aterogénica es el resultado de múltiples factores, muchos de ellos modificables. ¿Cuáles con-

sidera más importantes y cómo se evalúa el riesgo en estos pacientes?

El principal componente de la dislipidemia denominada “aterogénica” es la hipertrigliceridemia, la cual aparece como resultado de alteraciones metabólicas complejas y se asocia con otras modificaciones lipídicas y lipoproteicas, incluida la presencia de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) más pequeñas y densas, las cuales resultan más aterogénicas que las LDL de constitución normal; la presencia de partículas de HDL disfuncionantes, y

el aumento de la circulación de lipoproteínas remanentes (LPR) enriquecidas en colesterol. Todos estos hallazgos son comúnmente observados en pacientes con DBT, SM y obesidad.

Cuando los niveles de TG se incrementan, también lo hacen los niveles de colesterol transportado por las LPR: lipoproteínas de densidad

intermedia (IDL), remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y remanentes de quilomicrones (Qm). Debemos considerar que, a partir de niveles de TG mayores de 150 mg/dl, ya se encuentran presentes estas alteraciones lipoproteicas. Para reconocerlas, en algunos

«Una preocupación creciente es el incremento de la obesidad y el sedentarismo entre los niños y adolescentes, lo cual hace esperar un aumento de estas cifras a lo largo del tiempo.»

países existe la posibilidad de realizar un panel lipídico avanzado que puede proporcionarnos información detallada tanto sobre la composición y funcionalidad lipoproteica como sobre su número y distribución, y cabe esperarse que estos métodos estén disponibles próximamente en nuestro país. Por el momento, una forma sencilla de establecer la presencia de estas alteraciones consiste en estimar la presencia de lipoproteínas remanentes aterogénicas mediante la valoración del colesterol que transportan, calculado como colesterol total (CT) menos LDLc menos HDLc. Este cálculo no requiere que los niveles lipídicos hayan sido obtenidos con ayuno previo. Valores de LPRc mayores de 30 mg/dl (35 mg/dl, si se realiza sin ayuno) deben considerarse anormales. El cálculo del colesterol de las lipoproteínas remanentes es el que se detalla a continuación:

$$\text{LPRc*} = \text{CT} - \text{LDLc} - \text{HDLc}$$

*Debido a la diferente vida media de cada una de las lipoproteínas, en condiciones fisiológicas el LPRc en estado posprandial representa a las concentraciones de colesterol en las IDL y en los remanentes de VLDL y de quilomicrones. En cambio, en estado de ayuno corresponde a las concentraciones de colesterol en los remanentes de VLDL y de quilomicrones.

Asimismo, puede conocerse la predominancia de partículas de LDL pequeñas y densas (patrón B) a través de la relación entre las concentraciones de LDLc y de apolipoproteína B (apoB). Si este índice es menor de 1.3 puede decirse que predomina el patrón B.

Para evaluar globalmente a los pacientes con dislipidemia aterogénica y establecer la intensidad de las intervenciones terapéuticas, el Ministerio de Salud de la Nación recomienda la utilización de la tabla de predicción del riesgo cardiovascular correspondiente a la subregión B de la Américas elaborada por la OMS. Estas tablas consideran la edad, el sexo, los niveles de CT y de presión arterial y la presencia de DBT tipo 2 y de tabaquismo y emiten un estimado de la incidencia de eventos en un futuro cercano (10 años).

Aunque son un método relativamente simple de establecer prioridades terapéuticas, las guías en general no pueden contemplar adecuadamente todas las situaciones que se presentan en la práctica diaria. En los individuos con dislipidemia aterogénica encontramos que la falta de consideración de la hipertrigliceridemia puede ocasionar que pase desapercibida una proporción significativa de individuos con riesgo aumentado. En ellos cabría refinar un poco más la búsqueda y considerar otros fac-

tores agregados: biomarcadores, imágenes, genética y otros.

El papel del HDLc en el cálculo del riesgo se ha reevaluado en los últimos años. ¿Qué variables lipídicas se deben tener en cuenta entonces para este cálculo? ¿Cuáles son los criterios y en qué personas se debe calcular?

Durante los últimos 50 años se ha considerado que los individuos con niveles reducidos de HDLc tienen mayor riesgo cardiovascular, en comparación con sujetos con niveles de HDLc considerados "normales". Como sucede con la hipertrigliceridemia, la presencia de niveles bajos de HDLc no está considerada como un determinante del riesgo en las guías de la OMS, por lo que una parte importante de individuos con dislipidemia puede resultar omitida al momento de recibir tratamiento preventivo.

Las recientes guías de la Sociedad Argentina de Lípidos recomiendan que los individuos con niveles disminuidos de HDLc como consecuencia de hipoalfalipoproteinemia (niveles reducidos de apoA-1) o con hiperlipoproteinemia(a) sean considerados de alto riesgo y candidatos a recibir estatinas para reducirlo. Recientemente se conocieron los resultados de estudios de aleatorización mendeliana, una suerte de experimento natural que, así como han consolidado la contribución del LDLc al punto de considerarlo definitivamente como causa de aterosclerosis (consenso europeo 2017), también han generado dudas respecto de la contribución causal del HDLc y ponen en tela de juicio que sus alteraciones deban ser consideradas un objetivo terapéutico en sí.

Cuando se dispone de los métodos apropiados, la presencia de calcificaciones coronarias detectadas mediante una tomografía computarizada permite identificar individuos de alto riesgo que podrían recibir un tratamiento más intensivo que el que cabría esperar si su evaluación se limitara a la utilización de puntajes de riesgo.

Al respecto cabe mencionar que, de los sujetos considerados de bajo riesgo por las tablas de predicción, las cuales omiten la contribución de los TG en su cálculo y subestiman así el riesgo, una proporción significativa que varía entre el 30% y el 50% según las series analizadas, presenta evidencia de aterosclerosis subclínica. Finalmente, la identificación de ciertos polimorfismos genéticos asociados con riesgo coronario aumentado (por ej.: 9p21, apoE) podrían ser de utilidad a la hora de decidir la terapéutica a emplear en casos individuales.

En relación con el riesgo cardiovascular, el LDLc es la principal lipoproteína aterogénica y predictora de enfermedad cardiovascular. ¿Qué otras moléculas lipídicas presentan también potencial aterogénico?

Si bien existe un amplio cuerpo de conocimiento que sostiene la asociación causal entre las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico y el colesterol, en especial, el LDLc, otras dislipidemias como la hipoalfalipoproteinemia (HDLc disminuido) y la hipertriglicéridemia pueden ser responsables en un número sustancial de casos. Para obtener información de todas las lipoproteínas aterogénicas, pueden determinarse los valores de colesterol no asociado con lipoproteína de alta densidad (colesterol no-HDL) restando la concentración de HDLc de la del CT. El colesterol no-HDL comprende el colesterol transportado por todas las lipoproteínas que contienen apoB: LDL, VLDL grandes, Lp(a) y remanentes (IDL y remanentes de VLDL y de quilomicrones). El colesterol no-HDL predice el riesgo mejor que LDLc y no requiere que los valores de TG sean menores de 400 mg/dl para su cálculo ni que las determinaciones sean realizadas después de ayuno.

El cálculo de los niveles de colesterol no-HDL se realiza de la siguiente manera:

$$\text{Colesterol no-HDL} = \text{CT} - \text{HDLc}$$

En individuos con niveles de TG aumentados, el colesterol no-HDL es una mejor medición que el LDLc calculado, y hay algunos datos de que sus niveles pueden utilizarse como objetivo terapéutico.

Otra molécula con potencial aterogénico es la lipoproteína(a). Está constituida por una partícula de LDL unida a una proteína denominada apolipoproteína(a) de composición variable, determinada genéticamente y con potencial aterogénico y protrombótico, responsable en algunos individuos de la aparición de enfermedades coronaria y vasculocerebral.

Ya se ha mencionado el potencial aterogénico de las lipoproteínas remanentes. De los datos surgidos del estudio de Copenhague sabemos que los individuos con niveles de LRPc aumentado tienen un riesgo de infarto de miocardio un 70% mayor, en comparación con los sujetos

cuyos niveles son bajos. Mediante un sencillo cálculo podemos estimar la concentración plasmática del colesterol contenido en las lipoproteínas remanentes con potencial aterogénico. Recientemente se ha reconocido el papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las VLDL grandes y los quilomicrones no tendrían potencial aterogénico, pero son causales de pancreatitis cuando sus concentraciones son excesivas.

Finalmente, puede ocurrir que las lipoproteínas presenten cambios en su composición estructural o química que le otorgan mayor aterogenicidad que las partículas nativas. En este sentido, tal como se mencionó antes, el aumento de los niveles de apoB identifica a los individuos con predominancia de LDL pequeñas y densas y con

mayor número de partículas lipoproteicas que, como misiles, impactan en la superficie endotelial y son responsables de un riesgo cardiovascular aumentado.

En la Tabla 1 se pueden observar los componentes lipídicos que contribuyen con la aparición de aterosclerosis y que pueden ser objeto de modificaciones a los fines de disminuir su contribución al riesgo.

Las Guías Europeas aceptan el uso de fibratos en pacientes con dislipidemias

para reducir los eventos cardiovasculares, basándose en los estudios clínicos VA-HIT y HHS y en análisis post hoc de los estudios FIELD y ACCORD. ¿Cuáles serían las recomendaciones de uso, en qué casos se deben administrar de manera individual y en cuáles de forma concomitante con estatinas?

Los fibratos se han utilizado por casi 50 años para el abordaje de las dislipidemias y la prevención de enfermedad cardiovascular. Su eficacia clínica ha sido evaluada por numerosos estudios. En conjunto, los principales resultados de los fibratos pueden resumirse en los hallazgos de un reciente metanálisis, que reunió los datos de 18 ensayos clínicos realizados en un total de 45 058 participantes, y que incluyó 2870 eventos cardiovasculares graves, 4552 eventos coronarios y 3880 defunciones. La terapia con fibratos redujo un 10% los eventos cardiovasculares graves (intervalo de confianza [IC] del

«Las recientes guías de la Sociedad Argentina de Lípidos recomiendan que los individuos con niveles disminuidos de HDLc como consecuencia de hipoalfalipoproteinemia (niveles reducidos de apoA-1) o con hiperlipoproteinemia(a) sean considerados de alto riesgo y candidatos a recibir estatinas para reducirlo.»

Tabla 1. Niveles alterados de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas (en mg/dl).

Componentes lipídicos	Sin ayuno	Con ayuno
Triglicéridos	≥ 175	≥ 150
Colesterol total	≥ 190	≥ 190
LDLc	≥ 115	≥ 115
Colesterol remanente	≥ 35	≥ 30
Colesterol no-HDL	≥ 150	≥ 145
Lipoproteína(a)	≥ 50	≥ 50
ApoB	≥ 100	≥ 100
HDLc	≤ 40	≤ 40
ApoA-1	≤ 125	≤ 125

95%: 0% a 18%; $p = 0.048$) y 13% (IC 95%: 7% a 19%; $p < 0.0001$) los eventos coronarios. Aunque no hubo beneficios sobre el accidente cerebrovascular (-3%; -16% a 9%; $p = 0.69$) ni sobre la mortalidad por todas las causas, los fibratos en su conjunto redujeron el riesgo de progresión de albuminuria un 14% (2% a 25%; $p = 0.028$), sin incremento significativo de los efectos adversos serios ($n = 225$; riesgo relativo [RR]: 1.21; 0.91 a 1.61; $p = 0.19$).

En monoterapia, el efecto más llamativo de los fibratos se observa en individuos con hipertrigliceridemia o con hiperlipidemia mixta debido a disbetalipoproteinemia, una dislipidemia ocasionada por la alteración de la depuración de remanentes de VLDL y de quilomicrones, que se caracteriza por una banda beta "ancha" en el lipidograma electroforético y un fenotipo de apoE homocigoto para la isoforma E2. En estos pacientes, los xantomas tuberosos desaparecen con el uso de fibratos y hay información de una mejoría en el flujo arterial de los miembros.

El uso de fenofibrato combinado con estatinas en pacientes con DBT fue evaluado en diferentes estudios y en el subgrupo de pacientes con dislipidemia aterogénica (valores de TG elevados y de HDLc disminuidos) se observaron beneficios clínicos (ACCORD), si bien su eficacia clínica no pudo ser demostrada en el estudio global. Quizá el efecto más destacable del fenofibrato fue el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía diabética, en forma independiente del control glucémico y lipídico, alargando en un 30% a 40% el tiempo hasta hacer necesaria la primera sesión de láser (FIELD, ACCORD-Eye). Además, estos ensayos sugieren que el fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía y en la neuropatía diabética. Así, la información provee un argumento convincente para justificar la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas en

individuos con DBT que persisten con dislipidemia residual y retinopatía.

Asimismo, en pacientes con hipercolesterolemia se puede conseguir una reducción adicional de los valores de LDLc cuando se adiciona un fibrato al tratamiento con estatina, en especial si se utiliza fenofibrato o ciprofibrato. Así, este enfoque puede ser considerado en casos seleccionados de hipercolesterolemia grave, aunque hay datos limitados para esta combinación, en términos de una reducción de los eventos cardiovasculares y da lugar a preocupación respecto de la seguridad.

Cuando se prescriben en combinación, los fibratos deben ser administrados preferentemente en la mañana y la estatina por la noche para minimizar el pico de dosis y disminuir el riesgo de miopatía. Los pacientes deben ser instruidos acerca de los signos de alarma (mialgia), aun cuando tales efectos adversos son muy raros. Debe evitarse el uso de otros fármacos que se metabolizan a través del sistema enzimático citocromo p450, y no utilizar gemfibrozil junto a una estatina debido al alto potencial de interacciones.

¿En qué radica la importancia de disminuir el nivel de triglicéridos y cuál es la cifra que se considera para iniciar el tratamiento farmacológico?

Aunque la asociación es más débil que para hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo cardiovascular significativo. Un subanálisis de tres ensayos aleatorizados y a doble ciego sugiere que, en pacientes con aumento de los niveles de TG, una reducción de dichos valores se asoció con una disminución del 30% al 40% en el riesgo de cardiopatía isquémica.

Además de su contribución a la fisiopatogenia de la aterosclerosis, existen trastornos del

metabolismo lipídico que producen niveles extraordinariamente elevados de TG (más de 1000 mg/dl), y se asocian con episodios recurrentes de pancreatitis aguda.

En esta situación, el uso de fármacos hipolipemiantes es la regla y los fibratos son la opción farmacológica más utilizada, tanto por eficacia como por tolerabilidad. El uso de fibratos limita la aparición de pancreatitis aguda y el descenso promedio de TG que se consigue es del 20% al 30% y, al igual que ocurre con otros fármacos, el efecto puede ser mayor ante valores basales más elevados, pudiendo alcanzar reducciones del 40% al 50%.

El objetivo del tratamiento de esta complicación potencialmente fatal es la reducción de los niveles de TG circulantes por debajo de un nivel considerado seguro de 500 mg/dl, además de evitar los cuadros asociados que desencadenan estos aumentos exagerados, como son el abuso de la ingesta de bebidas con alcohol, el mal control metabólico de las personas con DBT y el uso de ciertos fármacos en personas predisuestas.

En casos muy graves o refractarios, se debe considerar la internación, el uso de insulina y, eventualmente, la aféresis. En un futuro cercano, la disponibilidad de nuevas estrategias terapéuticas (lomitapide, oligonucleótidos contra apoC-III, anticuerpos monoclonales contra ANGPTL3, etc.) podrían ser de utilidad.

¿Se debe considerar el tratamiento farmacológico de los pacientes jóvenes con riesgo alto y niveles de triglicéridos > 200 mg/dl, además de las intervenciones en los cambios en el estilo de vida? ¿Cuál es el papel de los fibratos en este tipo de pacientes?

Según las guías de la Sociedad Argentina de Lípidos, en los individuos menores de 40 años se deben implementar modificaciones terapéuticas del estilo de vida, las cuales contribuyen a la mejora del perfil lipídico y a la normalización de los factores de riesgo asociados, y se acompañan de incremento en la expectativa vital. Si presentan alguno de los cuadros de alto riesgo, la recomendación es una estatina de eficacia moderada.

La persistencia de niveles TG elevados y de HDLc bajos en sujetos de alto riesgo que reci-

- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- LDLc \geq 190 mg/dl (4.9 mmol/l)
- Hipoalfalipoproteinemia
- Niveles de Lp(a) > 50 mg/dl (> 75 nmol/l)
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, soriasis)
- Sobrevivientes de cáncer
- Receptores de trasplantes

Figura 1. Condiciones de alto riesgo.

ben una estatina requiere intensificación de las modificaciones terapéuticas del estilo de vida (restricción calórica, práctica regular de ejercicio moderado, reducción de la ingesta de carbohidratos refinados, abstinencia de la ingesta

alcohólica) y un control de todas las causas de hipertrigliceridemia secundaria presentes (hipotiroidismo, abuso de alcohol, enfermedad de Cushing, enfermedades del riñón y del hígado y por fármacos). Si nos encontramos ante un paciente con DBT, el agregado de un fibrato contribuye a reducir el riesgo residual y de complicaciones de la microangiopatía.

«En individuos con niveles de TG aumentados, el colesterol no-HDL es una mejor medición que el LDLc calculado, y hay algunos datos de que sus niveles pueden utilizarse como objetivo terapéutico.»

Según las guías internacionales, ¿en qué casos se debe iniciar un tratamiento farmacológico en pacientes con valores bajos de HDLc?

Los niveles bajos de HDLc se asocian en forma independiente con riesgo cardiovascular aumentado. Como se mencionó antes, recientes estudios han puesto en duda el papel causal de las HDL. Sobre estos datos podemos decir que los pacientes con HDLc bajo se benefician en principio con la implementación de modificaciones terapéuticas del estilo de vida: adhesión a un plan regular de ejercicios, cesación tabáquica y normalización del peso corporal aumentado.

La utilización de fibratos en forma exclusiva en personas con niveles de HDLc disminuido encuentra reparos al momento de asentarse en información valedera. El gemfibrozil ha demostrado una reducción significativa de los eventos coronarios: en el estudio HHS redujo

un 23% el riesgo de enfermedad coronaria, y en el estudio VA-HIT, un 22%, pero la reducción de la mortalidad total demandó 15 años de un seguimiento que se extendió más allá del período de duración de los estudios. Por lo tanto, si se estima que un individuo tiene riesgo cardiovascular aumentado, las estatinas son los fármacos de primera elección, y con su utilización se consiguen incrementos de los niveles de HDLc entre el 5% y el 15%.

Asimismo, los pacientes en prevención secundaria deben recibir estatinas a los fines de alcanzar las metas de LDLc, sin que haya un nivel definido de HDLc que sea un objetivo a alcanzar. En esta situación, las guías argentinas (Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Lípidos) y las extranjeras (europeas, AHA/ACC, canadienses, etc.) coinciden ampliamente. El agregado de un fibrato al tratamiento con estatinas puede contribuir con un aumento adicional de los niveles de HDLc del 2% al 20%. En este sentido, la combinación más eficaz se da entre fluvastatina y fenofibrato.

En pacientes con dislipidemia mixta, varios estudios han demostrado que la combinación de rosuvastatina y ácido fenofibrato es más eficaz que la monoterapia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o sin ésta. ¿Cuál es su opinión y qué ventajas tiene esta combinación?

Aunque las estatinas disminuyen la incidencia de enfermedad cardiovascular en múltiples escenarios clínicos, principalmente por reducción de la circulación de partículas de LDL, no logran disminuir más que un tercio el riesgo de enfermedad coronaria, probablemente por su limitación para corregir la dislipidemia aterogénica y un inaceptable riesgo residual persiste cuando no se corrigen todos los componentes, especialmente TG elevados, exceso de partículas remanentes y niveles reducidos de HDLc. Este riesgo residual puede ser corregido agregando un fibrato.

La combinación de hipolipemiantes requiere poner atención a las potenciales interacciones farmacológicas. El gemfibrozil en tanto que inhibe la glucuronización de las estatinas, reduce su metabolización y aumenta notablemente la posibilidad de efectos adversos musculares, por lo que estos fármacos nunca deben combinarse entre sí. Debido a que el fenofibrato no interfiere con el metabolismo de las estatinas, es el fibrato preferente para usar en combinación. La dislipidemia que aparece como consecuencia

de la enfermedad renal (niveles elevados de TG y colesterol no-HDL y valores disminuidos de HDLc, sin alteraciones notorios en los niveles de LDLc) tiene características que sugerirían beneficios de la terapia con fibratos. Sin embargo, en pacientes con alteración de la función renal no está confirmado que los fibratos consigan disminuir significativamente el riesgo cardiovascular, y la posibilidad de pancreatitis aguda es realmente baja, por lo cual los beneficios potenciales serían escasos.

En pacientes que están bajo tratamiento dialítico debe evitarse el uso de fenofibrato y, posiblemente, lo mismo es válido en sujetos trasplantados renales. El uso combinado de fibratos con estatinas debe realizarse con extrema cautela, si debiera hacerse en este contexto. El fenofibrato no debería exceder la dosis de 48 mg y evitar alcanzar dosis máxima de estatinas. La combinación con gemfibrozil está contraindicada.

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos del año 2016, ¿qué papel tienen los fibratos, especialmente el ácido fenofibrato, y en qué casos está recomendada su utilización?

Las Guías Prácticas para el Tratamiento de las Dislipidemias de la Sociedad Argentina de Lípidos, publicadas en 2016, identificaron lo que quizás sea el papel más exacto de los fibratos: la corrección de las alteraciones lipídicas que se presentan en los individuos con dislipidemia aterogénica, la mejoría de la retinopatía diabética y la prevención de la pancreatitis asociada con niveles extraordinariamente elevados de TG.

La adición de un fibrato a pacientes bajo tratamiento con estatinas debe ser efectuada con precaución por el potencial de efectos adversos, y el único que ha sido aprobado por la FDA para su uso combinado es el ácido fenofibrato.

En nuestro país, y según su experiencia, ¿la utilización de fibratos es una estrategia terapéutica útil en el tratamiento de las dislipidemias?

A modo de resumen, hemos descrito que en la Argentina existe una proporción elevada de adultos con dislipidemia y una prevalencia de obesidad y DBT que va en aumento. Si bien las estatinas han sido fundamentales para la reducción de la incidencia de enfermedades

cardiovasculares de origen aterosclerótico, estos fármacos no hacen todo el trabajo.

Entre los enfermos ingresados a la unidad coronaria por síndrome coronario agudo, sólo la mitad tienen elevaciones en los niveles de LDLc y las estatinas, fármacos que principalmente reducen la circulación de partículas de LDL, no logran reducir más que un tercio el riesgo de cardiopatía isquémica, probablemente por su limitación para corregir los componentes de la dislipemia aterogénica que tan comúnmente se presenta en pacientes con DBT, SM y obesidad, entre otras alteraciones. La persistencia de estos componentes en pacientes tratados con estatinas, dan cuenta de una gran proporción del "riesgo residual" que presentan, el cual puede ser corregido con fibratos.

Además, estudios experimentales han confirmado que el fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en

grasas, la DBT tipo 2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad, así como puede reducir los niveles de uricemia, probablemente por competición a nivel de la excreción renal. Un caso especial de hiperlipidemia mixta ocurre en individuos con disbetalipoproteinemia. En esta rara enfermedad, los fibratos son el tratamiento más eficaz para corregir las anomalías lipídicas. De la misma manera, en las hipertrigliceridemias graves se requiere el uso de un fibrato, ya que la dieta y el ejercicio muchas veces no son suficientes para controlar la alteración lipídica en grado suficiente a los fines de evitar la aparición de pancreatitis aguda.

En definitiva, el impacto de los fibratos sobre el riesgo de eventos cardiovasculares depende del fenotipo lipoproteico por lo que la identificación del paciente adecuado es la clave para un uso racional de estos fármacos.

Bibliografía recomendada

Brea A, et al. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. *Clin Investig Arterioscler*; 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.06.001>
Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
Dirección de estadísticas e información de salud (DEIS). Estadísticas vitales-2013. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Serie 5 - Número 57.2014. [acceso 15 de mayo de 2017] Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro57.pdf>
Elikir G, Cafferata A, Lorenzatti A, Cúneo

C, Schreier L, López G, et al. en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2016. Disponible en www.lipidos.org.ar
Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 68:92-125, 2016.
Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular

disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 252:207-274, 2016.

Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am College Cardiol* 69(11):386-1395, 2017.

Sposito A, Rocha Faria Neto J, de Carvalho LS, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G, et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin* 33(2):239-251, 2016.

World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk 2007. ISBN 978-92-4-154717-8. Disponible en: www.who.int