

FIBRATOS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA (PP) y SECUNDARIA (PS) DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV). ¿Cuáles son las evidencias?

¿Cuándo emplear un fibrato en Prevención Primaria?

En el principal metaanálisis realizado sobre el efecto de los fibratos en prevención cardiovascular, el de Jun (1), se observó una disminución de un 10 % en el riesgo relativo de sufrir un episodio de enfermedad cardiovascular mayor (IC 95% 0-18) ($p=0,048$) y un 13 % en el riesgo coronario (RR 0,87 [0,81-0,93]) ($p<0,0001$), pero no un efecto significativo sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular o el ictus, aunque sí frente a la necesidad de revascularización coronaria. En este metaanálisis tras una metarregresión univariada, el mayor beneficio en prevención primaria cardiovascular con fibratos se observó en los pacientes que experimentaron una disminución de los triglicéridos ($p=0,026$), siendo la magnitud del efecto preventivo proporcional al grado de descenso de los mismos.

Recientemente otra revisión sistemática(2) realizada con el objetivo de evaluar en **prevención primaria** los beneficios clínicos en términos de morbi-mortalidad por ECV tanto de los fibratos frente a placebo, como de fibratos en combinación con otros fármacos, valoró como objetivo primario el efecto sobre un combinado de los principales eventos de la ECV (muerte por ECV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal). De forma resumida, este metaanálisis demuestra que frente a placebo los fibratos reducen en un 16 % el combinado de los principales eventos cardiovasculares y reducen la morbimortalidad coronaria un 21%. Sin embargo, no influyen en la mortalidad total ni en la de origen no cardiovascular.

Tampoco su efecto beneficioso se extiende en la generalidad de pacientes sin ECV establecida, ni en el empleo conjunto con estatinas, frente al uso de éstas en monoterapia.

En general, las revisiones y metaanálisis presentados incluyen grandes ensayos clínicos de prevención primaria controlados con placebo en población con hipercolesterolemia sin diabetes, como el Helsinki Heart Study (4), o en población diabética, como el Field (5) y el ACCORD (6), demostrando que el tratamiento con un fibrato disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en el primero en el conjunto de la población estudiada, y en los otros dos en pacientes con dislipemia aterogénica (subgrupo determinado con niveles altos de triglicéridos y bajos de c-HDL).

Para abundar en este punto Lee et al, (3), realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos en los que se incluyeron pacientes con dislipemia aterogénica. El mayor beneficio de los fibratos se observó en los 7.389 pacientes con hipertrigliceridemia, en los que los fibratos disminuyeron el riesgo cardiovascular un 25 % (RR 0,75; IC 95% 0,65-0,86; $p<0,001$), y en 5.068 pacientes con hipertrigliceridemia asociada a déficit de c-HDL (RR 0,71; IC 95% 0,62-0,82; $p<0,001$). También se observó un beneficio no tan acusado en los 15.303 pacientes con déficit de c-HDL sin hipertrigliceridemia (RR 0,84; IC 95% 0,77-0,91; $p<0,001$) pero una ausencia de beneficio en los que no presentaron ni un déficit de c-HDL ni una hipertrigliceridemia.

Se recomienda pues la indicación de fibratos para la **prevención primaria** de la en-



Dr. Mariano Blasco Valle

Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis

fermedad cardiovascular en los pacientes de alto riesgo cardiovascular con dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos y bajo c-HDL) que presentan un c-LDL o un c-No HDL normal, en general tras el tratamiento con una estatina.

¿Y en prevención secundaria?

Las revisiones y metaanálisis que incluyen grandes ensayos clínicos de prevención secundaria controlados con placebo, como el BIP y el VA-HIT, demuestran que el tratamiento con un fibrato disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pa-

**PÓNGALE LA ETIQUETA
A LA DISLIPEMIA ATEROGENICA**

cientes isquémicos, en el BIP en el conjunto de la población estudiada, y en el VA-HIT en los pacientes con dislipemia aterogénica. En el metaanálisis de Lee et al (3) en los ensayos de prevención secundaria incluidos, se observó que el efecto preventivo de los fibratos en los pacientes isquémicos se daba en los que presentaban hipertrigliceridemia, descensos de c-HDL o ambas alteraciones, pero no en los que no presentaban ninguna de ellas. En otra revisión (7), donde se incluyeron todos los ensayos clínicos empleando fibratos en pacientes estrictamente considerados como de prevención secundaria, fuera cual fuera su perfil lipídico inicial o su tratamiento previo, se demuestra que el fármaco tiene un efecto protector comparado con placebo principalmente en un objetivo compuesto por infarto e ictus no fatales y muerte de origen vascular, aunque de forma indepen-

diente no tenga beneficio en la prevención de ictus, en la mortalidad vascular o en la mortalidad total. El beneficio primordial se centraría en prevenir las recurrencias de infarto de miocardio fatal y no fatal, siendo estos resultados consistentes con un estudio reciente (8) en el que se observó una reducción del 20 % en los IM no fatales, sin reducción del ictus, ni tampoco de la mortalidad por enfermedad coronaria. La indicación de tratamiento con fibratos para la **prevención secundaria** de la enfermedad cardiovascular se debe considerar en los pacientes con dislipemia aterogénica que presenten un c-LDL o un c-No HDL normal, en general tras el tratamiento con una estatina. Ya que se trata de análisis subrogados de grandes ensayos clínicos, la calidad de la evidencia puede definirse como de clase B y establecerse una recomendación II B

RESUMEN: El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es el principal agente etiológico (no solo factor de riesgo) de la enfermedad aterosclerótica y su control debe ser prioritario. Pero tanto en prevención primaria como secundaria, cuando se asocia elevación de triglicéridos, niveles bajos de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y alta presencia de partículas LDL pequeñas y densas, se incrementa el riesgo residual, pudiendo ser neutralizado si se asocia fenofibrato, ya que gemfibrozilo junto a estatinas puede originar graves secundarismos (miositis, rhabdomiolisis, deterioro de la función renal) (9)

Bibliografía

- 1- Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84.
- 2- Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke (review). *The Cochrane Library* 2015; issue 10
- 3- Lee M, Saber JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis *Atherosclerosis* 2011;217:492-8.
- 4- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317: 1237
- 5- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61.
- 6- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al, for the ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.
- 7- Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke (review). *The Cochrane Library* 2015; issue 10
- 8- Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials including 117411 patients. *Br Med J* 2014; 349: g4379
- 9- Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 12