

Fenofibrato más Estatina en Pacientes con Hipertrigliceridemia Residual

Resumen objetivo elaborado
sobre la base del artículo

Efficacy and Safety of Fenofibrate-Statin Combination Therapy in Patients with Inadequately Controlled Triglyceride Levels despite Previous Statin Monotherapy: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase IV Study

de

Park M, Youn J, Ryu K y colaboradores

integrantes de

Hallym University, Hwaseong; The Catholic University of Korea, Seúl, Corea del Sur

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Clinical Therapeutics

43(10):1735-1747, Oct 2021



La terapia combinada con fenofibrato de colina y estatina es significativamente eficaz para la reducción de los niveles de triglicéridos, en pacientes con control lipídico inadecuado en el contexto de la monoterapia con estatinas.

Introducción

El fenofibrato, un agonista de los receptores alfa activados por el proliferador de peroxisomas, es un fármaco que se utiliza para lograr el control de los triglicéridos y reducir el riesgo cardiovascular, en pacientes que no logran los objetivos en el contexto de la monoterapia con estatinas. En el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering of Diabetes* (FIELD), un ensayo aleatorizado y controlado a gran escala, la incidencia de eventos asociados con enfermedad coronaria fue 11% más baja en los pacientes asignados a fenofibrato, respecto de la observada en el grupo control, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Asimismo, en el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-lipid* (ACCORD-lipid), el tratamiento con fenofibrato no redujo los índices de mortalidad por causas cardiovasculares. Sin embargo, se destaca que en los dos estudios la incidencia de eventos cardiovasculares fue sustancialmente más baja en pacientes con niveles altos de triglicéridos y con concentración baja de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), de modo que la relevancia clínica del tratamiento con fenofibrato merece mayor investigación.

El fenofibrato de colina se asocia con reducciones de los niveles de triglicéridos de entre 25% y 50%, respecto de los valores obtenidos antes del tratamiento.

Las estatinas son los fármacos de elección para controlar los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. En pacientes que no responden en la forma esperada al tratamiento con estatinas, puede indicarse terapia combinada con fenofibrato más estatinas (F/E), aunque los aspectos de seguridad deben ser muy tenidos en cuenta.

Los niveles elevados de triglicéridos se acompañan de daño del endotelio y de las células de músculo liso vascular, formación de células espumosas y mayor estrés oxidativo. El presente estudio se diseñó con el objetivo de determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con F/E en pacientes

con niveles elevados de triglicéridos y con niveles adecuados de LDLc, en el contexto de la monoterapia con estatinas. Se midieron los niveles séricos de marcadores inflamatorios y se evaluó el índice de hiperemia reactiva por tonometría arterial periférica (*reactive hyperemia peripheral arterial tonometry* [RH-PAT]).

Pacientes y métodos

Este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego se realizó con pacientes con dislipidemia (niveles aumentados de triglicéridos), reclutados en 15 centros de la República de Corea. Se analizaron individuos de más de 19 años, con niveles de LDLc inferiores a los deseados, según las categorías de riesgo, y con niveles de triglicéridos de entre 200 y 499 mg/dl, en el contexto del tratamiento con atorvastatina (10 o 20 mg) o rosuvastatina (10 mg), sin cambios en las dosis de estos agentes en las últimas 4 semanas como mínimo.

Luego de 4 semanas de monoterapia con estatinas, los pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a terapia combinada con F/E o al grupo control, con solo terapia con estatinas. Los pacientes de ambos grupos continuaron con el uso de atorvastatina 10 mg o 20 mg, o rosuvastatina 10 mg. Además, los participantes recibieron 178.8 mg de fenofibrato de colina por vía oral una vez por día o placebo, durante 8 semanas. Se realizaron controles programados en las semanas 4 y 8.

Al inicio y en las semanas 4 y 8 se determinaron los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, LDLc, HDLc, apolipoproteína A1 (apoA1) y apolipoproteína B (apoB). El criterio principal de valoración fue la concentración promedio de los niveles de triglicéridos en la octava semana, respecto de los valores basales. Los criterios secundarios de valoración incluyeron los cambios en los triglicéridos en la semana 4, los cambios promedio en las restantes variables lipídicas en las semanas 4 y 8, y los índices de éxito del tratamiento,

valorados con los niveles de triglicéridos. En algunos centros también se realizaron mediciones de los marcadores inflamatorios y del índice RH-PAT. Se tuvieron en cuenta la incidencia de efectos adversos y de efectos adversos graves, los cambios en las variables bioquímicas y la incidencia de miopatía, incluida la rhabdomiólisis. La eficacia se determinó en el análisis conjunto de datos (*full analysis set* [FAS]), es decir en la totalidad de los pacientes para los cuales se dispuso de valores posteriores al tratamiento, y en la población por protocolo, o sea en los pacientes que cumplieron correctamente el protocolo de estudio. El criterio principal de valoración se comparó con pruebas de la *t* y de Wilcoxon. Las variables categóricas se analizaron con pruebas de chi al cuadrado de Pearson o con prueba de Fisher, según el caso. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Entre julio de 2018 y diciembre de 2019 se reclutaron 133 pacientes en 15 centros de Corea; 67 individuos fueron asignados a terapia combinada con F/E y 66 enfermos integraron el grupo control; 129 pacientes se incluyeron en el análisis de seguridad (65 y 64, respectivamente). Para el análisis en el FAS se consideraron 127 pacientes (64 asignados a F/E y 63 del grupo control). Globalmente, el 16.5% y 39.8% de los participantes tenían enfermedad coronaria y diabetes tipo 2, respectivamente. No se registraron diferencias significativas entre los grupos en relación con la edad, el sexo, el índice de masa corporal o las enfermedades subyacentes.

El tratamiento combinado con F/E se asoció con reducción del 32.49% en los niveles de triglicéridos en la cuarta semana ($p < 0.0001$) y con reducción del 44.47% en la semana 8 ($p < 0.0001$), respecto del uso exclusivo de estatinas. La concentración promedio de triglicéridos en el grupo de terapia combinada disminuyó de 269.8 mg/dl antes del tratamiento a 151.7 y 145.5 mg/dl, luego de 4 y 8 semanas de terapia, respectivamente. Se lograron los niveles deseados de triglicéridos (150 mg/dl) en el 51.67% y 65.57% de los pacientes en las semanas 4 y 8, en ese orden.

En el grupo control, los niveles promedio de triglicéridos se modificaron de 271.1 mg/dl al inicio a 238.3 y 280.5 mg/dl, luego de 4 y 8 semanas de tratamiento exclusivo con estatinas, respectivamente. Solo el 15.52% y el 17.24% de los pacientes lograron la concentración deseada de triglicéridos, después de 4 y 8 semanas de monoterapia con estatinas, en ese orden. La diferencia en el índice de éxito entre los grupos fue significativa ($p < 0.0001$).

Los niveles de HDLc aumentaron en 11.19% luego de 4 semanas y en 13.75% luego de 8 semanas de tratamiento combinado con F/E, con incrementos de solo 3.53% y 3.16%, respectivamente, en el grupo control. La diferencia en la concentración promedio de HDLc entre los grupos fue significativa en los dos momentos de valoración ($p = 0.0021$ en la semana 4, y $p = 0.0004$ en la semana 8).

Los cambios en los niveles séricos de colesterol total, LDLc, apoA1 y apoB no difirieron de manera importante entre los grupos. La reducción de los triglicéridos en el grupo de terapia combinada fue similar en pacientes de ambos sexos, en sujetos con diabetes tipo 2 en el subgrupo con niveles bajos de HDLc y también en los individuos con obesidad.

Los porcentajes de pacientes que recibieron atorvastatina 10 mg y 20 mg y rosuvastatina 10 mg en el grupo de F/E

fueron de 39.1%, 34.4% y 26.6%, respectivamente. En el grupo control, los porcentajes correspondientes fueron de 38.1%, 30.2% y 31.8%. No se observaron diferencias significativas en la reducción de los triglicéridos en los análisis por subgrupos, según el tipo de estatina.

El análisis de seguridad se realizó con 129 pacientes; no se registraron efectos adversos graves en ningún grupo.

La incidencia de reacciones adversas a fármacos fue del 4.6% en el grupo de terapia combinada ($n = 3$; distensión abdominal, vértigo posicional y cefaleas), y del 6.3% en el grupo control ($n = 4$; diarrea, urticaria [$n = 2$] y edema facial); la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se consideró el riesgo de efectos adversos específicos, como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y miopatía, de modo que se determinaron los cambios en los niveles séricos de creatinina y creatina quinasa (CK), y en la función hepática.

La concentración sérica de creatinina no se modificó en el transcurso de las 8 semanas del estudio en el grupo control, pero se incrementó en alrededor de 0.14 mg/dl en el grupo de terapia combinada, sin manifestaciones clínicas asociadas. Las diferencias en los cambios en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina total entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. Se registró un caso de hepatitis aguda en el grupo control, atribuible a consumo excesivo de alcohol. Los niveles de CK no difirieron significativamente entre los dos grupos, y no se verificaron casos de miopatía o rhabdomiólisis. Un paciente del grupo control tuvo aumento de los niveles de CK, en relación con ejercicio muscular, y no atribuido al uso de estatinas.

En el estudio exploratorio, con excepción de los niveles de proteína C-reactiva (PCR), la concentración de los restantes marcadores de inflamación no difirieron significativamente entre los dos grupos. Después de 8 semanas de tratamiento, los niveles de PCR no cambiaron en el grupo de terapia combinada, pero aumentaron en el grupo control, como consecuencia de incrementos importantes en un paciente.

Conclusión

La reducción residual del riesgo cardiovascular en asociación con el uso de fenofibrato, en pacientes con hipertrigliceridemia persistente a pesar de la monoterapia con estatinas, no se conoce con precisión. En el estudio se analizó una forma combinada de una sal de colina y ácido fenofibrato; luego de la ingesta, la sal de colina se disocia por efecto del pH en el tracto gastrointestinal y se convierte en la forma activa, es decir ácido fenofibrato. En consecuencia, el preparado de fenofibrato de colina puede ingerirse en cualquier momento, mientras que el preparado tradicional de fenofibrato debe ingerirse inmediatamente después de la comida.

En el presente estudio se demuestra que el tratamiento combinado con F/E podría ser particularmente eficaz para lograr la reducción deseada de los niveles de triglicéridos, en pacientes que no obtienen el beneficio esperado cuando solo utilizan estatinas. El tratamiento combinado se toleró muy bien. Sin embargo, se requieren investigaciones a gran escala y de mayor duración para determinar la eficacia clínica de la terapia combinada, en términos del riesgo de eventos cardiovasculares.