

Beneficios de la Adición de Fenofibrato al Tratamiento con Estatinas

Resumen objetivo elaborado
sobre la base del artículo

Fenofibrate Add-on to Statin Treatment is Associated with Low All-cause Death and Cardiovascular Disease in the General Population with High Triglyceride Levels

de

Kim K, Hong S, Han K, Park C

integrantes de

CHA University School of Medicine, Seongnam; Hanyang University College of Medicine, Guri;
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

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

Metabolism: Clinical and Experimental

137(155327), Dic 2022



Los efectos beneficiosos de la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas sobre el riesgo de muerte y de enfermedades cardiovasculares en la población general con hipertrigliceridemia, son independientes de la presencia de diabetes.

Introducción

El tratamiento con estatinas está indicado para reducir el riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular (ECV) provocado por el aumento de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc); no obstante, existe un riesgo residual atribuido a la hipertrigliceridemia. Se desconoce si la disminución de los niveles elevados de triglicéridos (TG) reduce el riesgo de ECV. El fenofibrato es un fármaco indicado para la disminución de los TG y está comprobado que reduce el riesgo de ECV y muerte en pacientes con diabetes y síndrome metabólico. Además, se ha informado que tiene mayor efecto cuando se utiliza junto con el tratamiento con estatinas. Aún no se ha dilucidado si el uso de fenofibrato afecta el riesgo de muerte y ECV en la población general con niveles elevados de TG.

Esta investigación buscó analizar los efectos del fenofibrato como complemento del tratamiento con estatinas sobre la mortalidad por todas las causas y las ECV en la población general con niveles elevados de TG, utilizando un conjunto de datos poblacionales a gran escala.

Métodos

La información se extrajo de la base de datos *National Health Insurance Service* de Corea. Entre los sujetos > 20 años que habían sido tratados con estatinas y tenían niveles de TG \geq 150 mg/dl, se seleccionaron aquellos que usaron fenofibrato entre 2010 y 2017 (grupo de usuarios de fenofibrato = 277 836) y los individuos que no usaron este agente (grupo de no usuarios de fenofibrato = 277 836). Los grupos fueron emparejados, en una proporción 1:1, por edad y sexo. Los participantes fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 2019, el fallecimiento o la aparición de ECV, lo que ocurriera primero. Se valoró la glucemia, el colesterol total, los TG, el LDLc, el colesterol asociado con lipoproteínas de alta

densidad (HDLc), la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el tabaquismo, el consumo de alcohol, los ingresos familiares y la actividad física. Además, se registró la presencia de hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica. El criterio principal de valoración fue la muerte por todas las causas y la ECV incidente (tasas de incidencia de eventos por 1000 años-persona). Los *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), se ajustaron por factores de confusión conocidos, incluidos la edad, el sexo, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la actividad física regular, los ingresos, la presencia de diabetes e hipertensión, el índice de masa corporal, y los niveles de HDLc, TG, TFGe y LDLc. Además, se realizaron análisis de subgrupos por edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de consumo de alcohol, actividad física, ingresos familiares, obesidad, diabetes e hipertensión y duración del uso de estatinas.

Resultados

La media de edad fue de 54.83 años y el 61.34% de los participantes eran varones. El 73.35% de los sujetos no tenían diabetes.

La presencia de diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo y alcoholismo fue más frecuente entre los usuarios de fenofibrato que entre los no usuarios. La media de la concentración de TG fue de 311.98 mg/dl en usuarios de fenofibrato y de 226.78 mg/dl en no usuarios de fenofibrato. La media de la duración del seguimiento fue de 4.13 años. La tasa de incidencia de muerte por todas las causas fue menor en los usuarios de fenofibrato (4.812/1000 años-persona) que en los no usuarios de fenofibrato (5.354/1000 años-persona). El HR ajustado de mortalidad por todas las causas fue de 0.826 (IC 95%: 0.795 a 0.858) entre los usuarios de fenofibrato, lo que indica una disminución del 17.4% en el riesgo de muerte, en comparación con los no usuarios de fenofibrato.

La tasa de incidencia de ECV también fue menor en los usuarios de fenofibrato (6.283/1000 años-persona) que en los no usuarios (6.420/1000 años-persona). El HR ajustado de ECV incidente fue de 0.929 (IC 95%: 0.898 a 0.962), lo que indica menor riesgo de ECV en comparación con los no usuarios. Las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) (3.348 frente a 3.466/1000 años-persona) y de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (3.144 frente a 3.176/1000 años-persona) fueron menores en los usuarios de fenofibrato que en los no usuarios. Los HR ajustados de IAM y ACV isquémico fueron 0.924 (IC 95%: 0.882 a 0.969) y 0.928 (IC 95%: 0.884 a 0.975), respectivamente, entre los usuarios de fenofibrato. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier demostraron que el fenofibrato se asoció con menor riesgo de muerte por todas las causas ($p < 0.0001$), ECV ($p < 0.0001$), IAM ($p < 0.0001$) y ACV isquémico ($p = 0.0012$). En casi todos los subgrupos de pacientes, el uso de fenofibrato disminuyó el riesgo de mortalidad por todas las causas y ECV, excepto con respecto a las ECV en mujeres o pacientes sin obesidad. En particular, el uso de fenofibrato disminuyó el riesgo de mortalidad por todas las causas y ECV en pacientes tanto con diabetes como sin esta. El efecto beneficioso del fenofibrato sobre los resultados analizados difirió según la duración del tratamiento; el uso durante más de un año se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR ajustado = 0.618; IC 95%: 0.587 a 0.650) y ECV (HR ajustado = 0.853; IC 95%: 0.817 a 0.890), no así la utilización durante menos de un año. Un patrón similar se observó en el riesgo de IAM y ACV isquémico y en la duración del tratamiento con fenofibrato.

Discusión

Este estudio poblacional a gran escala, basado en datos del mundo real y el más grande de su tipo, demostró que la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas disminuye la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ECV en sujetos de la población general con niveles de TG altos (≥ 150 mg/dl), en comparación con el tratamiento con estatinas solas, incluso en pacientes con diabetes y sin esta. Es importante destacar que estos efectos beneficiosos se observan después de al menos un año de uso de fenofibrato. Ensayos en pacientes con diabetes y síndrome metabólico corroboran estos hallazgos. La hipertrigliceridemia predispone a ECV, en particular cuando los niveles de TG superan los 150 mg/dl. Las directrices de la *European*

Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society para el tratamiento de las dislipidemias indican que el fenofibrato puede considerarse, en combinación con estatinas, tanto en pacientes en prevención primaria como en aquellos de alto riesgo que se encuentran en niveles objetivo de LDLc y de TG > 200 mg/dl. Siguiendo estos valores de referencia, los participantes de este estudio presentaban niveles de TG lo suficientemente altos como para aumentar el riesgo de ECV. Se han probado diversos enfoques terapéuticos para reducir el riesgo residual en pacientes en tratamiento con estatinas. Algunos estudios demuestran que la reducción del LDLc sola no es suficiente para disminuir el riesgo residual de ECV, y en este contexto parece ser fundamental abordar los TG con fenofibrato. Esta investigación demostró que el efecto beneficioso del fenofibrato sobre el riesgo de muerte y de ECV no depende de la presencia de diabetes, y es notorio en sujetos con perfiles metabólicos desfavorables y en casi todos los subgrupos de pacientes. De acuerdo con lo informado por otro estudio, la reducción de TG sola tampoco es suficiente para reducir el riesgo de ECV, y se cree que el uso de fenofibrato en sí es beneficioso. Este agente tiene efectos favorables sobre el metabolismo de las lipoproteínas, la inflamación, la disfunción vascular y la ECV. Además, es relativamente barato y, en general, bien tolerado, incluso cuando se usa junto con estatinas. Se debe considerar que el fenofibrato disminuye el riesgo de muerte y de ECV después de más de un año de uso, lo que indica que los cambios metabólicos beneficiosos llevan su tiempo; asimismo, se destaca la importancia de la adhesión terapéutica, incluso en caso de comedición con estatinas.

Una de las principales fortalezas de este estudio fue que incluyó más de medio millón de personas. Sin embargo, no se analizaron las concentraciones de TG, así como otros biomarcadores críticos, después del tratamiento con fenofibrato, ni se determinó el tipo o la intensidad de las estatinas.

Conclusiones

El fenofibrato como complemento del tratamiento con estatinas reduce la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ECV, en sujetos de la población general con TG ≥ 150 mg/día. Este efecto beneficioso es independiente de la presencia de diabetes y aparece después de más de un año de tratamiento. En consecuencia, el fenofibrato requiere uso constante para reducir el riesgo de muerte por todas las causas y de ECV en pacientes con hipertrigliceridemia, incluso si están recibiendo tratamiento con estatinas.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

