



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Resumen de recomendaciones

### Summary of recommendations

En el control de los factores de riesgo lipídicos, y con independencia de un correcto manejo del cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) acorde con el nivel de riesgo individual, se debe considerar la detección y tratamiento de la dislipemia aterogénica y de los valores anormales de triglicéridos o de cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), para abordar una protección cardiovascular global. Y esto es importante tanto en prevención primaria como secundaria. En tal sentido, las recomendaciones recogen los datos de eficacia y seguridad de la combinación de estatina con otros agentes hipolipemiantes, los fibratos, combinación que frecuentemente es necesaria para el control global de la dislipemia, sobre todo en los enfermos con alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico o la obesidad visceral. También se hace referencia al proceso de control y seguimiento del tratamiento, así como al valor añadido que pueden aportar los beneficios derivados del tratamiento con fenofibrato, que no se ligan directamente a su efecto hipolipemiente.

Dos grandes recomendaciones son las que agrupan a las demás, y se encuentran sustentadas por la situación real:

1. Es preciso considerar la dislipemia aterogénica como un elemento importante que contribuye decididamente al riesgo residual, y que se encuentra infradiagnosticado, infratratado e infracontrolado, lo que es particularmente relevante en los pacientes de alto riesgo, con o sin diabetes.
2. Es preciso considerar el abordaje de la dislipemia aterogénica sobre la base de las evidencias científicas disponibles, que son expresivas, y de la opinión de expertos, lo que debe influir en su implantación en las guías de práctica clínica, a fin de mejorar su tratamiento y la adherencia a este.

En las tablas 1 a 4 se incluyen las recomendaciones derivadas de un exhaustivo análisis de los distintos aspectos considerados en las partes estudiadas.

Se ha buscado el nivel de evidencia disponible de acuerdo con la naturaleza (clase) de las evidencias:

- Clase A: evidencias claras; ensayos clínicos irrefutables; metaanálisis; revisiones sistemáticas; estudios homogéneos en sus resultados.
- Clase B: hay evidencias que apoyan; estudios de cohortes; ensayos clínicos con ciertos sesgos o deficiencias; los estudios cumplen las normas para análisis comparativos.
- Clase C: evidencias menores; estudios controlados y no controlados, con problemas metodológicos; estudios observacionales; series de casos; problemas con el comparador.
- Clase D: consensos.
- Clase E: expertos; experiencias clínicas individuales.

En consecuencia se ha extraído el tipo o nivel de recomendación, según la calidad de las evidencias, de acuerdo con la siguiente clasificación:

- Tipo I: está indicado de forma inequívoca; principalmente evidencias de clase A.
- Tipo IIA: está recomendado; principalmente evidencias de clase B.
- Tipo IIB: es probable el beneficio; principalmente evidencias de clases C y D.
- Tipo III: no hay evidencias suficientes, aunque sí fundamentos; principalmente evidencias clase E.
- Tipo IV: no se recomienda; ni evidencias ni demostración.

Las tablas 1 a 4 reflejan las conclusiones y, por tanto, plantean la situación actual de la terapia con fibratos, y las recomendaciones para un uso racional del fenofibrato.

**Tabla 1** Fibratos en prevención primaria y secundaria

Recomendación del empleo de fibratos en prevención cardiovascular	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
• Los fibratos producen una reducción de los TG del 20-50%, del cLDL del 5-20% y un aumento del cHDL del 5-20%, y estos efectos son dependientes de las concentraciones basales	A	I
• Por su potente efecto hipotrigliceridemiante se consideran el tratamiento de elección para tratar la hipertrigliceridemia en pacientes de alto RCV	A	I
• Son fármacos de primera elección en pacientes con riesgo de pancreatitis por hipertrigliceridemia grave	B	IIA
• De primera elección en prevención primaria de ECV en el paciente con DA y cLDL normal, en general tras un tratamiento con estatina y tras la optimización del estilo de vida	B	IIA
• De primera elección en prevención secundaria de ECV en el paciente con DA y cLDL normal, en general tras un tratamiento con estatina y tras la optimización del estilo de vida	B	IIA
• En el paciente diabético (en prevención primaria o secundaria) en tratamiento con estatina se empleará fenofibrato si los TG son > 200 mg/dl con un cHDL bajo	B	IIA
• En el paciente con síndrome metabólico u obesidad visceral, en prevención secundaria y tratamiento con estatinas, que mantengan TG > 200 mg/dl y cHDL bajo se empleará fenofibrato	C	IB
• Como fármacos de primera línea en pacientes intolerantes a las estatinas y que tengan alto/muy alto RCV	B	IIA
• Como fármacos de segunda línea en pacientes con estatinas y cLDL en objetivo, en los que persistan TG > 200 mg/dl o DA residual	B	IIA
• Como fármacos de tercera línea en pacientes tratados con estatinas y ezetimiba y cLDL en objetivo, en los que persistan TG > 200 mg/dl o DA residual	B	IIA

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: dislipemia aterogénica; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

**Tabla 2** Combinación de estatina más fenofibrato

Recomendación en el paciente con DA	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
• En el paciente de muy alto riesgo, el objetivo lipídico primario es LDL < 70 (o reducción del 50%)	A	I
• En el paciente de alto riesgo y de riesgo moderado, el objetivo lipídico primario es LDL < 100	A	IIA
• En pacientes con TG > 200 mg/dl utilizar como objetivo terapéutico el colesterol no HDL (30 mg más que cLDL)	B	IIA
• Apo B < 80 o apo B < 100 como objetivo terapéutico en pacientes con RCV muy alto o alto, respectivamente	B	IIA
• En pacientes con DM2, el objetivo primario es LDL < 100 y colesterol no HDL < 130 (< 70 y < 100, respectivamente, si antecedentes de ECV)	B	I
• Evaluar TG y cHDL para valorar el riesgo residual asociado a la DA	C	I
• Añadir un fibrato a los pacientes de alto riesgo que toman la dosis mayor tolerada de estatina, incluso con cLDL controlado, siempre que tengan valores altos de TG y bajos de cHDL	B	IIA
• Seleccionar fenofibrato a la hora de combinar un fibrato con una estatina	C	IIB
• La combinación fenofibrato-pravastatina es la de mayor poder de reducción de los TG	C	IIB
• La combinación fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad en la combinación fibrato-estatina	A	IIA
• La combinación fija de pravastatina + fenofibrato permite simplificar el régimen terapéutico mejorando la consecución de los objetivos, el cumplimiento y la adherencia, reduciendo la inercia clínica	A	I

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: dislipemia aterogénica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

**Tabla 3** Control clínico del tratamiento con fenofibrato

Recomendaciones para el control clínico del tratamiento con fenofibrato	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
• Control inicial del perfil lipídico completo, enzimas musculares, hepáticas, FG y creatinina, así como hemograma y en ocasiones TSH	D	IIB
• Control a los 2 meses para valorar la eficacia del tratamiento (evitar inercia clínica)	D	IIB
• Realizar controles periódicos cada 3 meses (riesgo muy alto), 6 meses (riesgo alto), 12 meses (riesgo moderado) o 2 años (riesgo bajo)	D	IIB
• El riesgo de rabdomiólisis con fenofibrato es muy bajo y es bien tolerado, tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos	A	I
• Contraindicaciones absolutas para el empleo de fenofibrato: hipersensibilidad, insuficiencia renal grave, hepatopatía activa, miopatía primaria o asociada a hipolipemiantes, embarazo y lactancia, y edad inferior a 18 años	A	I
• Contraindicaciones relativas que requieren ajuste de fenofibrato: insuficiencia renal leve, antecedentes de enfermedad muscular, alcoholismo, hipotiroidismo y edad mayor de 70 años	A	I
• Evitar las interacciones con fármacos que se metabolizan vía CYP3A4 (fenofibrato, fluvastatina y pravastatina son los fármacos hipolipemiantes más seguros)	A	I
• Emplear medidas generales e individuales para mejorar la adherencia al tratamiento y el cumplimiento terapéutico	A	IIA

FG: filtrado glomerular; TSH: hormona tiroestimulante.

**Tabla 4** Efectos extralipídicos del fenofibrato

Valor añadido del empleo de fibratos en prevención CV: efectos extralipídicos	Nivel de evidencia	Clase de recomendación
• Los fibratos, además de reducir significativamente los TG e incrementar los valores de cHDL, aportan cambios cualitativos en el tamaño de las partículas LDL y cHDL	B	Considerar en su uso
• El fenofibrato mejora la disfunción endotelial facilitando los cambios del perfil lipídico	B	Considerar en su uso
• El fenofibrato tiene efectos antiinflamatorios	C	Considerar en su uso
• El fenofibrato disminuye la trombogénesis mejorando la estabilidad de la placa y suprimiendo la regulación al alza de la expresión del factor tisular	C	Considerar en su uso
• Estudios experimentales han confirmado que el fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en grasas, la DM2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad	C	Considerar en su uso
• El fenofibrato desempeña un papel protector de la retinopatía diabética a través de distintos mecanismos biomoleculares	C	Considerar en su uso

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovasculares; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

## Bibliografía recomendada

Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: a report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis*. 2015 Suppl 19:1-12.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*. En prensa.

- 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.
- Lee M, Saver 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.
- Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F. Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG); 2013.
- Panel Europeo de Expertos. Versión española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre el tratamiento farmacológico de la dislipemia aterogénica con terapia combinada estatina-fibrato. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28:87-93.
- Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database System Rev*. 2015;(10):CD009580.