

La Combinación de Ácido Fenofibrico y Estatinas es Más Eficaz en el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta que la Monoterapia con Estatinas

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Evaluating Optimal Lipid Levels in Patients with Mixed Dyslipidemia Following Short- and Long-Term Treatment with Fenofibric Acid and Statin Combination Therapy: A Post Hoc Analysis

de los autores

Mohiuddin S, Thakker K, Kelly M y colaboradores

integrantes de

Creighton Cardiac Center, Omaha, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

Current Medical Research and Opinion

27(5):1067-1078, May 2011

El tratamiento hipolipemiante combinado incluyendo dosis bajas a medianas de estatinas más ácido fenofibrico permite alcanzar resultados significativamente mejores a los logrados con las dosis habituales de estatinas en pacientes con dislipidemia mixta, en especial en relación con ciertos parámetros lipídicos como triglicéridos y HDLc.

Introducción

Las alteraciones en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), de colesterol no HDL (no-HDLc) y de triglicéridos (TG) son predictores independientes de mayor riesgo de enfermedad coronaria (EC). Las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III* comprenden los siguientes objetivos de LDLc: en pacientes de riesgo bajo (0 a 1 factor de riesgo [FR]) < 160 mg/dl; en pacientes de riesgo moderado (> 2 FR, riesgo a 10 años entre 10% y 20%), < 130 mg/dl; en pacientes de riesgo alto (EC o equivalente, riesgo a 10 años > 20%), < 100 mg/dl; y en aquellos de riesgo muy alto (enfermedad cardiovascular [ECV] establecida y múltiples FR), < 70 mg/dl. Los niveles de no-HDLc son un objetivo secundario en pacientes con TG \geq 200 mg/dl, en quienes no deben superar en más de 30 mg/dl el objetivo de LDLc. El NCEP ATP III considera bajos los niveles de HDLc < 40 mg/dl y recomienda corregirlos una vez alcanzados los objetivos de LDLc y no-HDLc, y los TG con < 200 mg/dl.

El consenso de la *American Diabetes Association (ADA)/ American College of Cardiology (ACC)* también sugiere corregir los niveles de apolipoproteína B (ApoB) en los pacientes de riesgo alto y muy alto. Este consenso considera de riesgo alto a los pacientes con diabetes (DBT) pero sin otros FR, o con > 2 FR sin DBT ni ECV; y de riesgo muy alto, a los que tienen ECV conocida o DBT con \geq 1 FR. En estos últimos se recomiendan LDLc < 70 mg/dl, no-HDLc < 100 mg/dl, y ApoB < 80 mg/dl. La ADA recomienda LDLc < 100 mg/dl en todos los pacientes con DBT (en caso de ECV sintomática < 70 mg/dl) y TG < 150 mg/dl y HDLc > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres.

La proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) se asocia de manera independiente con el riesgo de eventos CV, y se recomiendan niveles < 2 mg/l en los pacientes de riesgo alto.

La dislipidemia (DLP) mixta se caracteriza por niveles elevados de LDLc y TG y valores bajos de HDLc, y se asocia con mayor riesgo CV. Si bien los niveles de colesterol total (CT) y LDLc descendieron en la población general gracias a las estatinas, y au-

mentaron levemente los de HDLc, hubo aumentos en los de TG. Aun con niveles óptimos de LDLc, persiste un riesgo CV residual. El agregado de un fibrato en estos casos puede reducir los valores de TG y HDLc. Tres estudios aleatorizados y controlados señalaron que, en pacientes con DLP mixta, el uso de ácido fenofibrico (AFF) con dosis bajas o moderadas de rosuvastatina (ROS), atorvastatina (ATV) o simvastatina (SIM) durante 12 semanas mejoraba los niveles de TG y HDLc más notablemente que las estatinas solas, y los de LDLc más notablemente que el AFF solo. También hubo reducciones mayores de PCRus. La eficacia y la seguridad a largo plazo se evaluaron en extensiones de 52 semanas. En el siguiente análisis se evaluó el comportamiento de cada parámetro lipídico individualmente y combinados.

Pacientes y métodos

Los datos para el análisis se extrajeron de 3 estudios controlados de fase III sobre los efectos de la combinación de AFF con ROS, ATV y SIM en pacientes con DLP mixta (LDLc \geq 130 mg/dl, HDLc < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres y TG \geq 150 mg/dl) durante 12 semanas, seguidas de un período de extensión con AFF y dosis moderadas de estatinas. Las combinaciones evaluadas en las primeras 12 semanas fueron 135 mg de AFF con estatinas en dosis bajas (10 mg de ROS, 20 mg de ATV o 20 mg de SIM) o moderadas (20 mg, 40 mg y 40 mg); éstas se compararon con estatinas solas en las dosis correspondientes y AFF. El riesgo de EC se valoró mediante la escala de Framingham. Los objetivos de LDLc en pacientes con riesgo moderado y alto fueron < 130 mg/dl y < 100 mg/dl, respectivamente, y en los de riesgo bajo, < 160 mg/dl. En aquellos con TG \geq 200 mg/dl, el objetivo de no-HDLc fue de 30 mg/dl por encima de los objetivos de LDLc. Los pacientes de riesgo muy alto (DBT y EC o riesgo a 10 años > 20%) los objetivos fueron LDLc < 70 mg/dl, no-HDLc < 100 mg/dl y ApoB < 80 mg/dl. Se calculó el porcentaje de pacientes en total que alcanzaron los siguientes objetivos: ApoB < 90 mg/dl, HDLc > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres, TG < 150 mg/dl y PCRus < 2 mg/l; y el porcentaje que logró dos objetivos (LDLc y

no-HDLc), tres (LDLc, no-HDLc y ApoB), y cinco (LDLc, no-HDLc, ApoB, HDLc y TG).

Resultados

El análisis incluyó 2 715 pacientes; de ellos, 2 698 recibieron al menos una dosis del fármaco. Inicialmente, > 20% de los pacientes tenía DBT tipo 2 (DBT2), alrededor de dos tercios, síndrome metabólico (SM), y 5% a 9%, EC; 10% a 21% eran de alto riesgo (DBT y EC o equivalente). La única diferencia inicial entre los participantes fue la edad (promedio: 54.9 años; intervalo: 53.8-56; $p = 0.02$).

El objetivo de LDLc < 160 mg/dl en los pacientes de riesgo bajo fue alcanzado por > 95% en todos los grupos, salvo el correspondiente a AFF solo. El objetivo de LDLc < 130 mg/dl en los pacientes de riesgo moderado se logró en > 80% de los que recibieron tratamiento combinado. El objetivo de LDLc < 100 mg/dl en los de riesgo alto se alcanzó más frecuentemente con estatinas solas en dosis moderadas respecto del tratamiento combinado (72.9% y 51.3%; $p < 0.001$); entre todos los que recibieron estatinas (solas y combinadas) el porcentaje fue > 50%.

En aquellos con TG ≥ 200 mg/dl, el objetivo de no-HDLc de 30 mg/dl por encima del LDLc deseado se logró en > 80% de los pacientes de riesgo bajo que recibieron estatinas. Los objetivos de no-HDLc fueron alcanzados en proporciones mayores con AFF y dosis bajas de estatinas que con estatinas solas (77% y 67% en los de riesgo moderado, y 53% y 38% en los de riesgo alto; $p = 0.02$); los porcentajes fueron similares en los tratados con dosis moderadas de estatinas, con AFF o solas (84% en el grupo de riesgo moderado y 51% en el de riesgo alto).

En los pacientes con riesgo muy alto (27 a 38 sujetos en cada grupo de tratamiento) el objetivo de LDLc < 70 mg/dl se alcanzó con más frecuencia en los tratados con estatinas solas que combinadas con AFF, pero combinadas en dosis moderadas hubo mayor proporción de niveles de no-HDLc < 100 mg/dl (24% y 10.8% respectivamente) y de ApoB < 80 mg/dl (32.1% y 21.1%).

Los pacientes que recibieron tratamientos combinados lograron los objetivos de ApoB < 90 mg/dl, HDLc > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres y TG < 150 mg/dl con más frecuencia que con estatinas solas ($p \leq 0.04$); la diferencia fue algo menor en relación con la PCRus ($p = 0.03$).

De quienes tenían TG iniciales ≥ 200 mg/dl, > 80% de aquellos con riesgo bajo alcanzaron los objetivos de LDLc y no-HDLc, tanto con el tratamiento combinado como con estatinas solas; en los de riesgo moderado los resultados fueron similares. En el grupo de riesgo alto, los alcanzó el 44.7% de los tratados con AFF y dosis bajas de estatinas y el 34.9% de los tratados con estatinas solas; los hallazgos fueron similares con las dosis moderadas de estatinas.

En la población total se observó un porcentaje significativamente más alto de pacientes tratados con AFF y dosis bajas de estatinas que lograron los objetivos de LDLc, no-HDLc y ApoB (42.1% y 30.9%; $p < 0.001$). La suma de los objetivos de LDLc, no-HDLc, ApoB, HDLc y TG se logró en el 18.5% de los tratados con AFF y dosis bajas de estatinas frente al 6% de los que recibieron dosis bajas de estatinas solas ($p < 0.001$). La misma diferencia se observó con las dosis moderadas de estatinas (22.6% y 6.8%, respectivamente; $p < 0.001$); no hubo diferencias significativas en relación con los objetivos de LDLc, no-HDLc y ApoB (47.9% y 44.6%).

De los 2 316 pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento, 1 911 se incluyeron en el estudio de extensión, y 1 895 recibieron AFF y dosis moderadas de estatinas por 52 semanas. Se vio que la proporción de pacientes que logró los objetivos de LDLc < 100 mg/dl, no-HDLc < 130 mg/dl, ApoB < 90 mg/dl, HDLc > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl

en mujeres, TG < 150 mg/dl y PCRus < 2 mg/l fue significativamente mayor ($p < 0.001$ en todos los casos). También hubo diferencias en la cantidad de pacientes que lograron los objetivos de HDLc y no-HDLc; de LDLc, no-HDLc y ApoB; y de LDLc, no-HDLc, ApoB, HDLc y TG.

Discusión y conclusiones

En este análisis se comparó el comportamiento de los parámetros lipídicos individuales y combinados, así como de la PCRus en pacientes con DLP mixta tratados con AFF combinado con dosis bajas o moderadas de estatinas. Los resultados en el corto plazo indicaron que este esquema lograba resultados comparables o significativamente mejores en términos de no-HDLc, ApoB, HDLc, TG y PCRus que las estatinas solas. La proporción de pacientes que lograron 5 objetivos fue significativamente mayor con el tratamiento combinado. No hubo diferencias respecto del LDLc, salvo en el grupo de riesgo alto, donde hubo mejores resultados con las dosis moderadas de estatinas solas. En las fases de extensión, los tratamientos combinados (AFF y dosis moderadas de estatinas) se asociaron con más frecuencia con los objetivos individuales de LDLc, no-HDLc, ApoB, HDLc, TG y PCRus, y la suma de los de LDLc, no-HDLc y ApoB, y la de los de LDLc, no-HDLc, ApoB, HDLc y TG luego de las 52 semanas de tratamiento. Salvo en el grupo de bajo riesgo, el objetivo de LDLc se alcanzó con más frecuencia en aquellos pacientes tratados con estatinas solas. Sólo hubo diferencias significativas entre el uso de dosis bajas o moderadas de estatinas en el grupo de riesgo alto. Estudios previos indicaron que la respuesta del LDLc a los fibratos es inversamente proporcional a los valores iniciales de TG y directamente proporcional a los de LDLc. Ante TG elevados, los fibratos producen un leve aumento de LDLc, tal vez por la estimulación de la lipoproteína lipasa que acelera la conversión del colesterol asociado con lipoproteínas de muy alta densidad (VLDLc) a LDLc. Aunque el tratamiento combinado se vinculó menos con los objetivos de LDLc, lo hizo más con el de ApoB (que representa la carga de partículas aterogénicas). En el grupo de riesgo muy alto, el tratamiento con dosis bajas de estatinas se asoció con menos éxito sobre el LDLc < 70 mg/dl y la ApoB < 80 mg/dl. En pacientes con TG elevados se recomienda también corregir los niveles de no-HDLc y ApoB, que definirían mejor el riesgo CV que los de LDLc aislados en estos casos. A medida que los objetivos terapéuticos se vuelven más estrictos, es más difícil lograrlos sólo con estatinas, especialmente en aquellos casos de TG elevados y síndrome metabólico. Se ha señalado que los niveles de LDLc < 100 mg/dl no eliminan completamente el riesgo CV en pacientes con EC, y sería necesario corregir otros parámetros. Diversos estudios indicaron que la combinación de un fibrato y una estatina mejoraría los resultados CV en pacientes con DLP mixta.

La terapia combinada no aumentó el riesgo de miopatía y no se informaron casos de rabdomiólisis. Las limitaciones del trabajo comprenden las características inherentes al tipo de análisis y la mayoría de pacientes de raza blanca. En los estudios evaluados, el tratamiento con AFF y estatinas se inició en forma simultánea, aunque en la práctica se suele agregar el fibrato a un tratamiento previo con estatinas.

Si bien los niveles de CT y LDLc tienden a disminuir con el tratamiento con estatinas, no ocurre lo mismo con los de HDLc o TG. Incluso con la corrección de estos parámetros, existe un riesgo CV residual que puede reducirse con una terapia combinada, especialmente en la DLP mixta, en la que la combinación de AFF y dosis bajas o moderadas de estatinas es una alternativa promisoriosa, concluyen los autores.